

ПЛЮЩ ОБЫКНОВЕННЫЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Т. А. Брежнева, Н. Д. Самсонова, А. А. Солодухина, М. В. Попова, А. И. Сливкин

Воронежский Государственный Университет

Поступила в редакцию 04.07.2018 г.

Аннотация. В статье приведен обзор данных научных работ, посвященных исследованию *Плюща вьющегося (обыкновенного) (Hedera helix L.)*, основными действующими веществами которого являются тритерпеновые сапонины. Тритерпеновые сапонины привлекают исследователей благодаря широкому спектру их биологической активности, низкой токсичности, гликозидной структуре, способствующей комплексообразованию с веществами различной природы, в том числе и лекарственными. При этом побочное действие лекарственных веществ может быть снижено за счет их молекулярного капсулирования тритерпеновыми гликозидами. Кроме того, гликозидное клатрирование может расширить спектр фармакологической активности фармакофоров.

Статья содержит данные о широком распространении растения, приведена его ботанико-фармакогностическая характеристика, содержащая информацию о наиболее распространенных видах плюща, его химическом составе. Приведены данные о способах выделения сапонинов из растительного сырья плюща и их разделении на индивидуальные вещества, методиках качественного и количественного определения сапонинов в растительном сырье и препаратах плюща. Отдельные разделы статьи посвящены описанию фармакологической активности и медицинскому применению плюща, перечислены официальные лекарственные препараты и БАДы на основе сапонинов плюща, зарегистрированные и разрешенные к применению в РФ, описано применение плюща в народной медицине.

Особый интерес представляет обзор материалов об использовании сапонинов плюща как комплексообразователей (молекулярное инкапсулирование) и перспективах их использования в качестве фармаконов – молекулярных носителей лекарственных веществ, способных образовывать комплексы с хлорамфениколом, кислотой ацетилсалициловой, доксорубицином, стрептоцидом, парацетамолом, кофеином, холестерином, гидрофильными протеиногенными аминокислотами, β-циклодекстрином и другими биологически активными и лекарственными веществами, охарактеризована биологическая активность комплексов.

Сделан вывод о перспективности дальнейших исследований растения Плющ вьющийся (обыкновенный) (*Hedera L.*) в качестве источника тритерпеновых сапонинов и других БАВ, обладающих разнообразным спектром фармацевтической активности. Показана потенциальная возможность использования сапонинов плюща как носителей фармацевтических субстанций, позволяющих значительно снизить эффективные дозы некоторых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: Плющ вьющийся (обыкновенный), сапонины, выделение, определение, комплексообразование, применение, фармакологическая активность, обзор.

Одним из перспективных классов растительных БАВ являются пентациклические тритерпеновые сапонины, которые обладают самостоятельным разнообразным фармацевтическим потенциалом и могут быть использованы для дизайна низкодозных супрамолекулярных субстанций фармацевтических препаратов, способных

обеспечить уменьшение эффективных доз лекарственных препаратов в 100 - 200 раз [1,2].

На протяжении более чем полувека тритерпеновые сапонины привлекают исследователей благодаря широкому спектру их биологической активности, низкой токсичности, гликозидной структуре, способствующей комплексообразованию с веществами различной природы, в том числе и лекарственными. При этом побочное действие

лекарственных веществ может быть снижено за счет их молекулярного капсулирования тритерпеновыми гликозидами. Кроме того, гликозидное клатрирование может расширить спектр фармакологической активности фармакофоров [1-3].

Тритерпеновые сапонины являются классическим объектом исследования так же в силу значительных затруднений, обусловленных их свойствами и связанных с разработкой и развитием методов их выделения из растительного сырья, а так же методов их анализа. Наиболее исследованными являются сапонины растений семейства аралиевых (женьшень, элеутерококк, аралия маньчжурская, заманиха, плющ и др) [4].

Использование всех этих растений, за исключением плюща, ограничено довольно узким ареалом их произрастания, а так же тем обстоятельством, что основным видом сапонинсодержащего сырья являются подземные органы растений, что требует нескольких лет для возобновления сырьевой базы в полном объеме после их заготовки.

Таким образом, в качестве наиболее перспективно и легко доступного источника тритерпеновых сапонинов можно рассматривать различные виды плюща.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных данному растению, существует целый ряд проблем, требующих дополнительного изучения.

В первую очередь это проблемы изменчивости химического состава исходного растительного сырья, связанные с видовой принадлежностью растения, климатическими особенностями, почвенным составом (с учетом широкой географии произрастания плюща), экологическими факторами, которым в последнее время придают особое значение [5].

Крайне значимыми при получении комплексных препаратов, а тем более при выделении очищенных БАВ из растительного сырья являются технологические факторы, включающие качество и подготовку сырья, состав экстрагента, температуру и время экстрагирования, способ и аппаратное оснащение процессов извлечения и очистки и т.д. [6-7].

В настоящем обзоре мы попытались еще раз вернуться к изученным, но не исчерпывающим возможности дальнейшего многопланового исследования, растениям рода плющ (лат. *Hedera L.*), рассматриваемым в качестве перспективного источника не только основных действующих веществ – сапонинов, но и целого комплекса других фармакологически активных БАВ.

Распространение.

Плющ — единственное растение семейства аралиевых, встречающееся в диком виде в Евро-

пе. Распространен в умеренно влажных и тенистых широколиственных и смешанных лесах, по оврагам, балкам, на каменистых местах. Встречается в Западной, Центральной и Южной Европе, достигая высоты до 2000 м над уровнем моря. Плющ — многолетнее растение, которое достигает 200-летнего возраста. На Юге Европы встречаются отдельные экземпляры плюща, возраст которых 450 лет и которые имеют длину побега до 100 м. Кроме Европы, распространен на Кавказе, в Иране, Ливане, Северной Африке и на Канарских островах. Некоторые виды встречаются в западных Гималаях и Восточной Азии. [5, 8-11].

В России встречается в Предкавказье, на Черноморском побережье Кавказа и в Крыму. Растет в лиственных, особенно буковых лесах, поднимаясь на значительную высоту по деревьям, нередко вызывая их гибель; произрастает на каменистых склонах и скалах, в оврагах, балках, ущельях. Культивируют плющ как декоративное, в том числе и комнатное растение.

Ботанико-фармакогностическая характеристика

Род Плющ (лат. *Hedera*) из семейства Аралиевые (лат. *Araliaceae*) включает 15 видов древесных лиан, некоторые из которых в настоящее время широко культивируются. Происхождение родового названия имеет несколько гипотез: во-первых, от греческого слова «oedon» — «певец, бард», а во-вторых, от кельтского слова «hede» — «шнур» [11].

Наиболее распространенные виды плюща

Плющ вьющийся (обыкновенный) (Hedera helix L.) — вечнозеленая двудомная древовидная лиана. Для корней характерна эндомикориза, а также наличие в коре секреторных вместилищ в виде каналцев и железок. Стебель деревянистый, разветвленный, ползучий, достигает длины от 10 до 50 м. Специфично, что молодые вегетативные побеги прикрепляются к опоре (стволы деревьев, стены, скалы) многочисленными придаточными присосковидными корнями. С возрастом главные оси стеблей, утолщаясь, превращаются в искривленные, покрытые коркой мощные стволы, порой достигающие до 2 м в обхвате. Листья черешковые, очередные, кожистые, блестящие, на бесплодных побегах — сердцевидные, три- и пятилопастные; на цветоносных ветвях — целостные, яйцевидные или ромбично-яйцевидные. Совершено другой характер имеют репродуктивные побеги, они короткие, свободно возвышаются над мозаичным покровом растения, лишены корней-прицепков, несут листья (ромбовидно-яйцевидные

или яйцевидные) столь отличные от листьев вегетативных побегов, что те и другие можно принять за листья разных растений. Цветки мелкие, актиноморфные, желтовато-зеленые, в шаровидных зонтиках, одиночных или собранных в метелки. Околоцветник двойной, чашечка почти незаметна, представлена маленькими зубчиками. На верхушке завязи обычно развит нектарник. Тычинок 5. Гинецей синкарпный. Плоды – ягодовидные, при созревании темно (черно) – синие. Семена с маленьким зародышем и обильным эндоспермом. Цветет осенью (сентябрь-октябрь), опыляется в основном мухами и осами. Плоды созревают на следующее лето. Родина — Западная и Южная Европа, Северная Африка, Западная и Центральная Азия. Чрезвычайно изменчивый вид. В культуре известно более 100 форм, различающихся размерами, окраской и формой листьев. Имеются различные сорта и разновидности [5, 8, 11].

Плющ обыкновенный var. *Крымский* (*Hedera helix* var. *taurica*) - мощная лиана, которая может достигать 20 и более метров. Произрастает в Крыму. Плющ крымский — вид близкий к плющу обыкновенному. Одно время его считали формой последнего. Отличается преобладанием стреловидных 5-лопастных листьев на стерильных побегах, при этом средняя лопасть всегда очень вытянута. На генеративных побегах листья всегда цельные.

Плющ Канарский (*Hedera canariensis* Willd.). Синоним: *Плющ обыкновенный* подвид *канарский* (*Hedera helix* L. subsp. *canariensis* (Willd.) Cout.), в некоторых источниках упоминается как *плющ алжирский* (*Hedera algeriensis*), в различных интернет изданиях встречается ошибочное латинское название *Hedera canadensis*. Произрастает в северной Африке, Португалии. Сильнорослое, стелющееся или вьющееся растение, листья крупные с белыми или желтыми интенсивно окрашенными пятнами. Имеются различные сорта.

Плющ колхидский (*H. colchica* (K. Koch) K. Koch). Естественно произрастает во влажных субтропиках Закавказья, Малой Азии, Иране. Мощный, лиановидный, вечнозеленый кустарник, взбирающийся по опоре на высоту до 30 м. Стерильные побеги тонкие, с короткими корнями-присосками, плодоносящие — более толстые и волосистые. Листья крупные, до 25 см длиной, различные по форме, блестящие, кожистые, преимущественно цельные, реже трехлопастные, зеленые, со специфическим запахом муската при растирании. Цветет осенью. Невзрачные цветки собраны в зонтиковидные соцветия. Ягодообразные, шаровидные, черные плоды созревают летом следу-

ющего года. Растет быстрее плюща обыкновенного, но менее морозостоек. Для хорошего развития нуждается в свежей, плодородной почве и полузатененных местоположениях. Применяется в вертикальном озеленении. Имеются различные сорта. *Плющ Пастухова* (*H. pastuchovii* Woronow). Родина — Кавказ, Ближний Восток. Охраняется в ряде заповедников Кавказа. Растет в пойменных и низкогорных лиственных лесах на плодородных почвах. Теневыносливый. Декоративен. Есть сведения о выращивании для озеленения в Подмосковье [5, 8].

Химический состав

В качестве лекарственного сырья используют сухие листья (*Folium Hederae helicis*), реже — зеленые побеги с листьями (*Cormus Hederae helicis*). Листья заготавливают весной или летом и сушат в затененном месте. Побеги заготавливают летом в период цветения. Растение является официальным в некоторых европейских странах.

Основными биологически активными веществами, обуславливающими фармакологическую активность листьев и лекарственных средств из плюща, являются тритерпеновые сапонины (содержание в листе 0.82-10%). Их изучение началось в 1912 г., когда А. W. Van der Naag выделил из листа плюща α -хедерин и продемонстрировал, что он является биозидом хедерагенина и содержит в углеводной цепи по одному остатку рамнозы и арабинозы. В 1955 г. J. J. Sheidegger и E. Cherbuliez обнаружили в листе растения хедеракозид А — биозид хедерагенина, содержащий остатки глюкозы и арабинозы. В 1965 г. R. Tschesche и соавторы идентифицировали в метанольном экстракте листа плюща, наряду с α -хедерином, хедерасапонины В и С — пентаозиды олеаноловой кислоты и хедерагенин соответственно. При гидролизе бидесмозид хедерасапонин С легко превращается в монодесмозид α -хедерин, являющийся биогенетическим предшественником хедерасапонина С [11-12].

На момент публикации обзора [11] (2003 г.) в разных видах плющей было найдено более 50 сапонинов и определена их структура. В частности, в листе и стеблях плюща вьющегося содержатся α -хедерин, хедерасапонины В и С, в плодах — хедерозиды А1, А2, А3, В, С, D1, D2, E1, E2, E3, F, G, H1, H2 и I — производные хедерагенина и олеаноловой кислоты.

В листе и стеблях плюща таврийского *Hedera taurica* Carr. найдены тритерпеновые сапонины — таурозиды. Среди них особого внимания заслуживают таурозид H2 из

листа (3-О- α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-О- α -L-арабинопиранозил-28-О- α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-О- β -D-глюкопиранозил-гедерагенин) и таурозид St-K из стеблей (3-О- β -D-глюкуронопиранозил-28-О- α -L-рамнопиранозил-(14)-О- β -D-глюкопиранозил-хедерагенин).

В стеблях и коре плюща ромбовидного *Hedera rotunda* Beau. выявлены производные дамарана — кизута-сапонины K4, K5, K7, K7a, K7b, K7c, K9, K13 и производные олеаноловой кислоты — кизута-сапонины K8 и K11. Основными сапонинами плюща колхидского *Hedera colchica* C. Koch являются хедераколхизиды D, E и F (гликозиды олеаноловой кислоты и хедерагенина), а плюща Пастухова *Hedera pastuchowii* Woronow — пастухозиды A, B и C (гликозиды гедерагенина). Пастухозид A является пентаозидом хедерагенина, содержащим по 2 молекулы D-глюкозы и L-рамнозы и одну молекулу L-арабинозы. При щелочном гидролизе пастухозид A получен биоид, который идентичен калопанакс-сапонину A (α -хедерину). Установлено, что пастухозид A по химической структуре идентичен хедерасапонину C и калопанакс-сапонину B [12].

Развитие современных методов анализа позволило значительно расширить перечень индивидуальных сапонинов растений рода Плющ. Так, в обзоре [4] приведены структуры 159 новых тритерпеновых сапонинов, обнаруженных в растениях семейства аралиевых, из которых более половины выделены из различных видов плюща.

Листья плюща богаты сапонинами, углеводами (фруктоза, сахароза, рафиноза, стахиоза, глюкоза, галактоза), эфирными маслами, стероидами (холестерин, кампестерин, стигмастерин, ситостерин, α -спинастерин, 5 α -стигмастен-7-ол-3 β), фенолкарбоновыми кислотами (содержат хлорогеновую, муравьиную и яблочную кислоты), кумаринами, флавоноидами, каротиноидами, токоферолами (витамин E), витаминами группы B и C, содержат дубильные вещества, фитонциды. Кора содержит камедь, тритерпеноиды, полиацетатные соединения, витамины, высокомолекулярные углеводы — пектины, йод (в составе органических соединений), минеральные соли [13].

В листьях плюща вьющегося кроме вышеупомянутых соединений, содержатся скополин, кофейная кислота, смолы, небольшое количество эметина, антоцианов (3-глюкозид цианидина) и флавоноидов (рутин, 3-рамнозилглюкозид кемпферола). В состав эфирного масла листа плюща входят гермакрен B, β -элемен, элисен (γ -элемен).

В древесине плюща вьющегося найдены полиацетиленовые соединения фалькаринол и дидегидрофалькаринол [11].

Выделение сапонинов из растительного сырья плюща

Наиболее распространенный метод выделения суммы тритерпеновых сапонинов из растительного сырья, в том числе и из листьев плюща — это экстракция водным метиловым, этиловым или изопропиловым спиртом с предварительным обезжириванием петролейным или серным эфиром, гексаном, хлористым метилом или бензолом [14].

Примерная схема выделения суммы тритерпеновых сапонинов, позволяющая одновременно разделить их на фракции по полярности выглядит следующим образом:

1. Обезжиривание сырья хлористым этиленом
2. Экстракция 80% метиловым спиртом
3. Промывание экстракта циклогексаном или четыреххлористым углеродом (циклогексановый экстракт)
4. Упаривание до 1/3 первоначального объема и экстракция хлороформом (экстракт содержит малополярные гликозиды)
5. Экстракция водного раствора н-бутиловым спиртом. (Бутанольный экстракт содержит гликозиды средней полярности, водная фаза содержит олигосахариды, минеральные соли и высокополярные соединения) [14].

Способы экстракции суммы сапонинов плюща, как и других представителей семейства аралиевых, включают использование токсических органических растворителей для извлечения хлорофилла и балластных веществ из измельченного сырья, а затем экстракцию гликозидов кипячением с метанолом [15].

Из полученного первичного экстракта измельченных листьев плюща смесью хлороформ-этанол (6:1) может быть далее выделена сумма неполярных гликозидов. Экстракцией смесью хлороформ-этанол (3:2) можно выделить сумму гликозидов средней полярности [16].

В большинстве лекарственных средств используют спиртовой экстракт плюща. При этом следует учитывать, что экстракты, полученные с применением 20% или 90% этанола, существенно отличаются по своему составу: в первом случае (этанол 20%), в экстракте преобладают гидрофильные сапонины и, преимущественно, гидрофильные сопутствующие вещества, например, полисахариды, а во втором случае — липофильные сапонины и такие вещества, как стеринны. В этой

связи для оценки фитотерапевтического препарата важна подробная информация об экстрагенте, его природе и концентрации [17].

Разработан способ получения извлечения, содержащего 90 или 60% хедерасапониина С или его агликон α -хедерин [18]. Подобный экстракт получают с применением ацетона и метанола. Для превращения хедерасапониина С в α -хедерин и получения тем самым экстракта, содержащего только α -хедерин, 90%-ный экстракт подвергают омылению гидроксидом натрия или гидроксидом калия.

В том случае, когда при выделении гликозида из сырья гидролиз его до агликона нежелателен, предложен оригинальный способ предварительной обработки растительного сырья водяным паром [19]. Авторы патента предлагают обрабатывать листья плюща паром, что позволяет повысить выход хедеракозида С при экстракции, поскольку воздействие пара на листья плюща приводит к вскрытию в них клеток и в результате этого к инактивации большей части фермента, катализирующего превращение хедеракозида С в α -хедерин. Высушенные и измельченные до кусочков размером около 33 мм листья плюща в течение нескольких секунд обрабатывают горячим водяным паром (с температурой около 100 °С). После этого обработанное таким путем лекарственное растительное сырье в течение примерно 6 ч подвергают предварительному набуханию в присутствии 18 г экстрагента (этанол в концентрации 30% по массе). Оставшееся после слива мисцеллы лекарственное растительное сырье дополнительно перколируют экстрагентом. Мисцеллу сушат в вакуумном сушильном шкафу. Температуру в процессе экстракции предпочтительно поддерживать на уровне примерно 30 °С. Соотношение между лекарственным растительным сырьем и экстрагентом может при этом составлять, например, 1:12. В другом варианте сушку можно проводить, в пленочном выпарном аппарате, при температуре 55 °С и давлении 150 мбар с последующей распылительной сушкой при 45-60 °С.

Предложены также следующие способы экстракции сапонинов из первичного фитоконцентра, полученного спиртовой экстракцией, органическими растворителями [20].

1) 1 мл фитоконцентра экстрагируют пятикратно 1 мл гексана. Смесь перемешивают и оставляют для расслоения жидкостей. Верхний (гексановый) слой отделяют. К полученному остатку добавляют 1 мл *n*-бутанола, предварительно насыщенного водой. Смесь перемешивают

и оставляют для расслоения жидкостей. Верхний (водно-спиртовый) слой отделяют и далее анализируют на наличие сапонинов методом восходящей ТСХ.

2) 1 мл фитоконцентра экстрагируют пятикратно 1 мл смеси хлороформ-бензол (7:3 по объему). Смесь перемешивают и оставляют для расслоения жидкостей. Нижний (хлороформ-бензольный) слой отделяют. К полученному остатку добавляют 1 мл *n*-бутанола, предварительно насыщенного водой. Смесь перемешивают и оставляют для расслоения. Верхний (водно-спиртовый) слой отделяют и далее анализируют на наличие сапонинов методом восходящей ТСХ.

Вышеописанные способы имеют общий существенный недостаток – все они подразумевают использование токсичных органических растворителей, т.е. не являются экологичными.

Предложен альтернативный экологичный способ получения сапонинов плюща водной экстракцией в сверхкритических условиях. Извлечение сапонинов проводится путем экстракции из содержащего их растительного сырья в водной среде или в среде водного 0.5-5% раствора аммиака при температуре 110-200 °С в герметических условиях в металлическом реакторе. [21].

Данный способ позволяет провести экстракцию при повышенном давлении и повышенной температуре без использования дополнительных компонентов для получения эффективных результатов.

Главным направлением в изучении оптимальных условий экстракции было исследование выхода сапонинов при различной температуре в чистой воде и в воде с добавлением аммиака различной концентрации. Аммиак добавляли с целью перевода некоторых плохо растворимых в воде сапонинов в растворимое состояние.

В работе [22] были экспериментально обоснованы оптимальные условия экстрагирования сапонинов из листьев плюща в субкритической воде: температура 130 °С, соотношение сырье (сухие, измельченные до размера 3 – 5 мм, листья плюща обыкновенного) : экстрагент 1:8, экстрагент: 3% NH_4OH , время экстрагирования 60 минут. Средняя масса полученного экстракта составляет 25% от исходной массы листьев плюща.

Для очистки первичных сапонинсодержащих извлечений от балластных веществ предлагается холестеринный метод. Он позволяет освободиться от значительного количества примесей, а сам комплекс достаточно легко может быть разрушен пиримидином или горячим толуолом [14].

Удалить малополярные балластные вещества (хлорофиллы и другие) в работе [20] предлагается двумя способами – путем обработки гексаном (1 способ) или смесью хлороформ-бензол (2 способ). Сапонины далее извлекают Н-бутанолом, насыщенным водой.

Разделение на индивидуальные вещества

При выделении сапонинов из растительного материала полученные извлечения, в том числе и очищенные, содержат, как правило, сумму сапонинов растения. При изучении структуры индивидуальных сапонинов, а так же при разработке в перспективе лекарственных препаратов, которые будет возможно стандартизовать, а значит, и решить проблему исследования их биоэквивалентности, необходимо разработать способы разделения суммы сапонинов и выделения из них индивидуальных соединений.

Основным методом разделения смесей близких по структуре веществ на индивидуальные в течение нескольких десятилетий является колонная хроматография на различных носителях (чаще всего на силикагеле, сефадексе, оксиде алюминия). Для препаративного разделения может быть использована бумажная хроматография, но она малоэффективна. Для разделения тритерпеновых гликозидов плюща обыкновенного методом ТСХ обычно используют силикагель или кизельгель, в как систему растворителя – хлороформ-метанол-вода (65:35:1) [14, 16].

Определение сапонинов в растительном сырье и препаратах плюща

Качественное определение

Методы определения сапонинов в сапонинсодержащих объектах можно подразделить на общие (интегральные) и методы, основанные на предварительном разделении сапонинов на индивидуальные вещества с дальнейшим их качественным и (или) количественным определением.

Общие методы в настоящее время применяются для предварительных исследований. Один из наиболее быстрых методов обнаружения сапонинов в сырье основан на способности водных растворов при встряхивании образовывать пену. При этом тритерпеновые гликозиды образуют пену как в пробирке с кислотой, так и в пробирке со щелочью, а, если интенсивность пенообразования выше в пробирке со щелочью, то это говорит о преобладании стероидных сапонинов.

Существует метод определения сапонинов в сырье, основанный на их способности вызывать гемолиз эритроцитов [14].

Для обнаружения тритерпеновых сапонинов,

в том числе и в извлечениях из листьев плюща, используют метод ТСХ. В качестве носителя применяют силикагель, порошок целлюлозы или оксид алюминия. Для ТСХ нейтральных гликозидов рекомендуется использовать систему хлороформ-метанол-вода (65:35:10). Кислые гликозиды можно хроматографировать в таких системах растворителей, как бутанол-1 - этанол - 15 % раствор аммиака (18:3.5:18). Детектируют преимущественно раствором фосфорновольфрамовой кислоты, так как при этом получается более отчетливое окрашивание пятен [14].

Индивидуальные сапонины в составе фитокомплекса «Хедерикс+» в работе [20], а так же в сиропах от кашля Гедерин [23, 24], Проспан [23, 25], Пектолван плющ [23, 26] идентифицируют с заведомыми образцами сапонинов известного строения, выделенных ранее из листьев плющей канарского *Hedera canariensis* Willd., крымского *Hedera taurica* Carr. и обыкновенного *Hedera helix* L. ТСХ-анализ проводят на высокоэффективных пластинках «Sorbfil» («Сорбполимер», Россия) марки ПТСХ-П-В-УФ-254 с размером частиц силикагеля 8–12 мкм. Водно-бутанольный экстракт гликозидов фитокомплекса и образцы гликозидов известного строения наносят на одну и ту же пластинку для ТСХ. Для элюирования используют системы растворителей $\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$ (100:25:3) и $\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH} - 25\%$ - водный NH_3 (100:40:4). Хроматографируют дважды. Детектирование тритерпеновых гликозидов осуществляют 0.2% раствором пара-оксибензальдегида в 1 М растворе серной кислоты или модифицированным реагентом Комаровского [27]. Хроматограммы после обработки реагентом нагревают до 100 °С.

Несколько иные условия определения сапонинов методом ТСХ в гомеопатических препаратах плюща обыкновенного (матричная настойка) предлагает Европейская фармакопея 8: элюент бутанол-вода-уксусная кислота 4:1:1, детектирующий реактив – 10%-ная кислота серная в метаноле) [28].

Идентификация сапонинов и агликонов может быть выполнена методами ВЭЖХ-МС с ионизацией электроспреем, детектирование отрицательных ионов в интервале от 50 до 3000 Да (ВЭЖХ-МС система «HPLC Agilent-1200» и «MS Bruker Daltonic MicrOTOF-Q») и 1Н ЯМР, спектрометр «Bruker», 300 МГц (CD₃OD). Наличие в экстракте агликонов сапонинов доказывают с учетом характерных молекулярных масс: олеаноловая кислота (RT=6.2 мин, MW 456.32 Да), хедерагенин

(RT=5.6 мин, MW 472.36 Да) [21].

Количественное определение

Количественное определение суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на агликон может быть проведено спектрофотометрически после их предварительного гидролиза. Определяют оптическую плотность полученного гидролизата в области 220–450 нм, раствор сравнения – концентрированная серная кислота. Параллельно определяют оптическую плотность стандартного раствора олеаноловой кислоты. Методика корректна в том случае, когда все сапонины растения имеют общий агликон (например, олеаноловую кислоту, в случае определения сапонинов аралии) [29].

Сапонины листьев плюща являются производными как минимум трех агликонов, в том числе и олеаноловой кислоты, но в большинстве препаратов преобладают производные хедерина, поэтому вышеприведенная методика может быть использована, но с определенной долей условности.

Основным современным методом количественного определения сапонинов плюща является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со спектрофотометрическим детектированием. Большим преимуществом данного метода является сочетание процессов разделения смесей БАВ, находящихся в извлечениях из растительного сырья и их последующего определения. Метод позволяет провести одновременно качественное и количественное определение.

В работе [30] анализ сапонинов плюща проводили в обращеннофазовом режиме (HPLC-DAD “Agilent-1200”, колонка Eurobond C₁₈, 4×125мм, 5.0 мкм), при скорости потока 1мл/мин и температуре 28 °С. Для достоверной идентификации детектирование проводили при различных длинах волн: 200, 210 и 254 нм.

Для разделения агликонов достаточно изократического режима хроматографического анализа. В качестве подвижной фазы использовали смесь Ацетонитрил : 0.01н H₂SO₄ в соотношении 60:40. Результаты показывают, что при уменьшении полярности тритерпеновых сапогенинов время выхода данных соединений увеличивается [30].

Для разделения смеси сапонинов, а также для совместного определения как сапонинов, так и их агликонов, были подобраны условия уже в градиентном режиме (градиент CH₃CN – 0.01н H₂SO₄ от 5 до 80 об.%).

Полученные результаты иллюстрируют ярко выраженную зависимость между полярностью

соединений и их хроматографическим поведением. А именно, при уменьшении полярности тритерпеновых сапонинов (за счет уменьшения количества углеводных остатков), время выхода данных соединений увеличивается [30].

Метод ВЭЖХ в изократическом режиме (подвижная фаза – смесь воды, подкисленной кислотой фосфорной до рН 3 и метанола 35:65) предлагает Европейская фармакопея для количественного определения хедеракозида С в матричной настойке [28].

Фармакологическая активность и медицинское применение плюща

Суммарные очищенные извлечения, а также ряд индивидуальных соединений, выделенных из растительного сырья плюща вьющегося *Hedera helix*, проявляют разнообразные виды фармакологического действия, в связи с чем находят широкое применение в медицинской практике. В Древнем Египте, Греции и Риме плющ служил символом бессмертия и нередко украшал колонны храмов.

Лекарственные свойства плюща были известны в медицине со времен Ибн Сина, который приписывал плющу и его отварам ранозаживляющие и противопаразитарные свойства. Средневековый армянский врач и ученый-энциклопедист Амировлат Амансиаци (1420-1496) отмечал утеротонические свойства плюща и рекомендовал его при родовой слабости, аменорее [11].

В 1949 г. А. J. Calabrese установлено, что сапонины плюща вьющегося проявляют высокую антибактериальную активность. В. Ф. Смычков и Н. Ф. Фарашук в 1975 г. обнаружили противовоспалительные свойства у сапонинов плюща колхидского. Дальнейшие исследования противомикробных свойств хедерина были проведены С. Margineary (1978), Р. Timon-David и соавторами (1981). G. Balansard с соавторами (1980) была установлена противопаразитарная активность α-хедерина [11].

Наибольшее количество исследований фармакологической активности извлечений из листьев плюща посвящено изучению их противокашлевого действия.

Было установлено, что за спазмолитическое действие на бронхи (бронхоспазмолит) экстрактов из листьев плюща ответственен прежде всего α-хедерин, поскольку это действующее вещество в результате связывания с β-адренорецепторами и тем самым запуска соответствующих каскадов вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхиальной системы [19]. Экстракты из ли-

ствьев плюща, получаемые различными методами, часто обладают различающейся между собой эффективностью. Подобные различия обусловлены тем, что содержание тех или иных компонентов в экстракте зависит не только от естественного состава исходного сырья, которым являются листья плюща, но и от конкретного метода получения из них экстракта.

Н.-J. Mansfeld, Н. Hohre, R. Repges, U. Dethlefsen изучали опыт применения капель Проспан® (Германия), содержащих экстракт листьев плюща, при бронхиальной астме у детей в возрасте от 4 до 12 лет. Подтверждена большая эффективность Проспана по сравнению с плацебо. Результаты исследования доказывают β_2 -симпатомиметические свойства препарата Проспан® [17].

При проведении сравнительного исследования действия Проспана и Амброксола у 97 пациентов в возрасте 25-70 лет с острым простым и хроническим обструктивным бронхитом было установлено, что Проспан® вызывает значительное улучшение функции внешнего дыхания (в 9.5 раз больше, чем Амброксол). Проспан® имеет помимо отхаркивающего эффекта бронхолитическое действие, в отличие от синтетических муколитиков (Амброксол). По сравнению с синтетическими муколитиками Проспан® предпочтителен для лечения кашля при заболеваниях с бронхообструкцией вследствие наличия бронхолитического эффекта при сопоставимом отхаркивающем действии [35].

Было установлено, что сапонины плюща усиливают секрецию бронхиальных желез, что частично связывают с содержащимся в сырье алкалоидом эметинном. Он раздражает рецепторы слизистой оболочки желудка, и возбуждение по типу вагус-рефлекса распространяется на легкие, что усиливает секрецию слизи из альвеол [15].

В эксперименте на собаках было установлено, что сапонины плюща Пастухова (*Hedera pastuchowii* Woronow) в дозе 25 мг/кг увеличивают на 15-20% диурез, не влияя на содержание в моче хлоридов и мочевины [31].

Караев и соавторы также проводили исследование сапонинов плюща Пастухова и обнаружили, что они в дозе 15-25 мг/кг при внутривенном введении животным вызывают кратковременное уменьшение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления на фоне уменьшения частоты и амплитуды дыхания. Через 30 минут после введения сапонинов показатели ды-

хания постепенно восстанавливаются и полностью возвращаются к начальному уровню [11, 32].

Кратковременный гипотензивный эффект наблюдается также при введении животным сапонинов плюща колхидского *Hedera colchica* C. Koch. При их внутривенном введении кошкам в дозе 5 и 10 мг артериальное давление снижается на 10-20% на протяжении 1-2 минут. Увеличение дозы сапонинов до 50 мг/кг значительно усиливает (на 80%) гипотензивный эффект и продлевает его до 15 минут. Предполагают, что гипотензивные свойства сапонинов плюща колхидского связаны с их влиянием на центральные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы. Установлено, что сапонины *Hedera helix* L., *Hedera colchica* C. Koch и *Hedera pastuchowii* Woronow продляют медикаментозный сон [33].

В последние годы были предложены галеновые препараты плюща колхидского (спиртовая и водная настойка), которые были подвергнуты детальному фармакологическому исследованию на кафедре фармакологии Смоленского медицинского института [34]. В результате этих исследований было обнаружено, что препараты плюща колхидского малотоксичны, оказывают успокаивающее действие на центральную нервную систему, при внутривенном введении в эксперименте снижают артериальное давление, уменьшают число сердечных сокращений (водная настойка). Препараты плюща уменьшают количество сока и свободной хлороводородной кислоты изолированного (по И.П. Павлову) желудка, повышают сокращение толстого кишечника, увеличивают секрецию изолированной тонкой кишки, а также снижают содержание сахара в крови до нормы на фоне сахарной нагрузки. Предполагается проведение клинических испытаний настойки плюща колхидского в качестве средства, снижающего кислотность желудочного сока.

Официальные лекарственные препараты на основе плюща

Зарегистрированные и разрешенные к применению в РФ [ГРЛС] [36]

Геделикс (Германия) - капли для приема внутрь и сироп по 50 и 100 мл. Главный активный компонент – экстракт листьев плюща. Применяется для симптоматического лечения острых респираторных заболеваний, для облегчения симптомов хронических воспалительных заболеваний бронхов.

Проспан (Германия) — капли для приема внутрь и сироп по 100 мл. Главный активный ком-

понент – экстракт листьев плюща (5-7.5:1). Секретолитик, стимулятор моторной функции дыхательных путей.

Бронхипрет (Германия) — капли для приема внутрь по 50 и 100 мл, содержат жидкий фармакопейный экстракт из травы чабреца и спиртовую настойку из листьев плюща (1:5). Применяется для лечения острых и хронических бронхитов.

Гербион сироп плюща (Словения) - Плюща листьев экстракт (Extractum foliorum Hederae). Действие отхаркивающее, муколитическое. Активный компонент: плюща листьев экстракт сухой (5–7.5:1).

Пектолван плющ (Украина) - действующее вещество: плюща обыкновенного листьев экстракта сухого(4-8:1), (экстрагент – этанол 30%);

БАДы

Аэролет растительный сироп (Турция) – применяется в качестве источника полифенольных соединений, обладает отхаркивающим, муколитическим и спазмолитическим действием, обусловленным наличием сапонинов; снижает вязкость мокроты и способствует её отхождению [37].

Плющ при кашле Эвалар (Россия) – сироп и таблетки на основе экстракта плюща, рекомендуются в качестве источника гедеракозида С, обладает мягким отхаркивающим действием, способствует смягчению кашля и облегчению дыхания [38].

Применение плюща в народной медицине

Плющ широко используется в народной медицине, причем используются преимущественно листья плюща, собранные во время цветения. Свежие листья плюща прикладывают при ожогах, кожных высыпаниях, чесотке. Настой из листьев как плюща колхидского, так и плюща обыкновенного применяется в качестве мочегонного, противовоспалительного и антисептического средства, внутрь при желудочно-кишечных заболеваниях, хроническом насморке, при туберкулезе легких, рахите, аменорее, при почечнокаменной болезни, при подагре. Наружно настой употребляют для обмываний при кожных болезнях, ожогах и гнойных ранах [11].

Внемецкой народной медицине водную настойку листа плюща применяют при болезнях печени и селезенки, при желтухе, мочекаменной болезни, ревматизме. Лист плюща был традиционным немецким средством для лечения подагры [11].

Болгарская народная медицина рекомендует отвар листа плюща при продолжительном кашле. В Грузии плющ входит в состав народного лекарственного средства «Маджуни», применяемого при многих заболеваниях, в том числе при язве

желудка и двенадцатиперстной кишки [5, 11].

Отвар ветвей плюща применяется как отхаркивающее средство, а также при подагре, ревматизме. Кашицу из листьев плюща применяют для снятия отеков. Отвар листьев плюща обыкновенного также применяют при микозах волосистой части головы, вшивости, чесотке, а также для укрепления волос и от перхоти. В народе для выведения бородавок делают припарки (ежедневно) из листьев плюща обыкновенного. Народные целители после длительных тяжелых заболеваний рекомендуют плющ обыкновенный в качестве тонизирующего и ободряющего средства [11, 39].

Для снижения АД применяют спиртовой настой из плодов плюща, в качестве наружного средства он помогает при борьбе с бородавками и жировиками [40].

Сапонины как комплексообразователи (молекулярное инкапсулирование) и перспективы их использования в качестве фармаконов – молекулярных носителей лекарственных веществ

Как уже упоминалось ранее, гликозидная структура сапонинов способствует их молекулярному комплексообразованию с веществами различной природы, в том числе и лекарственными.

Учитывая, что лекарственные препараты помимо целенаправленного положительного действия часто оказывают и побочные эффекты вплоть до токсичности, характерной для сильнодействующих лекарств, применяемых в химиотерапии онкологических и других тяжёлых заболеваний, по-прежнему актуальной остаётся проблема поиска малотоксичных фармаконов с высокой терапевтической активностью. В качестве таких фармаконов все чаще используют природные гликозиды. В частности, отмечается перспективность сапонинов плюща как достаточно глубоко изученных [1].

Комплексы гликозидов с различными биологически активными веществами обычно получают путем инкубирования смесей их водных растворов или растворов с добавкой спирта или ацетона с последующим упариванием. Состав и устойчивость комплексов исследуют методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением [1].

Созданные таким путём лекарственные композиции имеют существенно меньшую терапевтическую дозу активно действующей субстанции, а следовательно, менее токсичны, к тому же нередко приобретают ряд новых полезных свойств [1-2].

Комплексы с левомицетином (хлорамфениколом)

Изучено комплексообразование антибиотика левомицетина с тритерпеновыми гликозидами α -хедерином и хедерасапонином С, выделенными из листьев *Hedera taurica* Carr. и *Hedera canariensis* Willd. Показано, что гликозиды образуют с левомицетином комплексы состава 1:1, регистрируемые в массспектрах ИЭР. В экспериментах на мышях отмечено, что комплексообразование позволяет повысить эффективность и снизить токсичность левомицетина. α -хедерин образует более прочные комплексы с левомицетином, что можно объяснить наличием в его агликонной части свободной карбоксильной группы. У хедерасапониона С такой структурной особенности нет, т.к. группа COOH вовлечена в образование связи с трисахаридным фрагментом, поэтому интенсивность его комплекса с левомицетином оказалась незначительной. В молекуле левомицетина содержатся полярные группы (ОН, NH, C=O, NO₂), которые могут принимать участие в образовании водородных связей с карбоксильной группой α -хедерина. Также возможно дополнительное связывание гликозида с левомицетином за счет ОН-групп углеводной части [41].

Комплексы с кислотой ацетилсалициловой

Изучено комплексообразование кислоты ацетилсалициловой (AcSal) являющейся ненаркотическим анальгетиком-антипиретиком и нестероидным противовоспалительным средством, с тритерпеновыми гликозидами α -хедерином и хедерасапонином С, выделенными из листьев *Hedera taurica* Carr. и *Hedera canariensis* Willd. Показано, что гликозиды образуют с AcSal комплексы состава 1:1, регистрируемые в массспектрах ИЭР. Комплексы оказались менее токсичными и ulcerогенными, а также обладали большей шириной противовоспалительного действия по сравнению с индивидуальной AcSal. α -хедерин образует с AcSal более устойчивый комплекс, что, возможно, связано с наличием свободной (негликозилированной) карбоксильной группы в агликонной части его молекулы, тогда как у хедерасапониона С карбоксильная группа участвует в образовании ацилгликозидной связи с трисахаридным фрагментом. В молекуле AcSal имеется карбоксильная группа, которая может участвовать в образовании водородной связи с карбоксильной или гидроксильными группами α -хедерина. Взаимодействие AcSal с хедерасапонином С может происходить за счет формирования водородной связи между ее карбоксильной группой и гидроксильными группами моносахаридных остатков гликозида [42].

Комплексы с доксорубицином

Методом спектрофотометрии исследовано комплексообразование гидрохлорида доксорубицина с

тритерпеновыми гликозидами α -хедерином и хедерасапонином С в водных растворах при pH 7.2. Установлено, что гликозиды образуют комплексы с доксорубицином состава 1:1. Комплексы достаточно устойчивы и могут быть использованы для создания транспортных систем. Комплексы образуются за счет образования водородных связей между группами ОН и СО доксорубицина и карбоксильными и гидроксигруппами гликозидов [43].

Комплексы со стрептоцидом, парацетамолом, кофеином

В работе Борисенко Н.И. [22] методом масс-спектрометрии изучена возможность комплексообразования α -хедерина и хедерасапониона С со стрептоцидом, парацетамолом и кофеином. Показано, что α -хедерин слабо формирует комплексы со стрептоцидом. Отмечено эффективное комплексообразование для бисдесмозидного гликозида хедерасапониона С. Наиболее устойчивым является комплекс, в котором молярное отношение гликозида и стрептоцида составляет 1:1. Найдены клатраты, в которых содержится по две молекулы гликозида и по одной (две) молекулы стрептоцида.

В условиях эксперимента было показано, что кофеин не образует устойчивых молекулярных комплексов включения с молекулами тритерпеновых гликозидов. Причина заключается в планарном строении молекулы кофеина и ярко выраженной склонности его к самоассоциации в водных растворах. Процесс самоассоциации в этом случае является преобладающим, препятствующим комплексообразованию с сапонинами [44].

В результате изучения межмолекулярного взаимодействия α -хедерина и хедерасапониона С с парацетамолом было установлено, что оно происходит за счет гидроксильных групп моносахаридных остатков. Причем большую устойчивость комплекса с хедерасапонином С можно объяснить присутствием в его структуре трисахаридной цепи у С-28, ОН-группы которой могут образовывать дополнительные водородные связи с парацетамолом. Парацетамол дает так же межмолекулярные водородные связи типа ОНО=C и ННОН и имеет возможность к образованию супрамолекулярных структур посредством водородных связей при участии групп О–Н, N–H и C=O.

Комплексы с холестерином

Методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ИЭР) исследована самоассоциация α -хедерина, хедеракозида С и холестерина. Рассмотрено комплексообразование гликозидов с холестерином. Установлено, что α -хедерин

образует самоассоциаты, регистрируемые в масс-спектрах ИЭР, а в случае хедеракозида С и холестерина самоассоциаты отсутствуют. Холестерин дает молекулярный комплекс с α -хедерином, в то время как образование комплексов холестерина с бис-десмозидным хедеракозидом не обнаружено [45].

Молекулярные комплексы сапонинов плюща и солодки с цитратом силденафила (Виагрой) и их биологическая активность

Исследовано молекулярное комплексообразование тритерпеновых гликозидов α -хедерина, хедерасапонина С с цитратом силденафила. Установлено, что гликозиды образуют комплексы состава 1:1. Изучено влияние комплексов на всхожесть семян *Avena sativa* и их ихтиотоксичность против *Poecilia reticulata*. Все комплексы оказались более токсичными по сравнению с индивидуальным БС. Комплексы хедерина более прочные за счет образования связи между свободной карбоксильной группой, которая может протонировать атом азота метилпиперазинового кольца силденафила. Хедерасапонин С образует комплексы за счет многочисленных гидроксильных групп углеводных частей и неполярной агликоновой части [46].

Комплексы с гидрофильными протеиногенными аминокислотами

В работе [47] впервые получены комплексы тритерпенового гликозида α -хедерина с гистидином, аспарагином и аспарагиновой кислотой. Комплексообразование хедерина с аминокислотами подтверждено данными ИК - спектроскопии. Показано, что в межмолекулярном взаимодействии аминокислот и гликозида в основном участвуют ионизированная карбоксильная группа агликона хедерогенина и группа NH_3^+ цвиттер-ионной формы аминокислоты.

Комплексы с L-триптофаном

В работе [48] методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением исследовано молекулярное комплексообразование L-триптофана с α -хедерином и хедерасапонином С. Показано, что наиболее устойчивый комплекс дает α -хедерин. Образование комплекса хедерина происходит, вероятнее всего, за счет карбоксильной группы гликозида и аминогруппы триптофана. Хедерасапонин С связывается с аминокислотой за счет водородных связей с гидроксильной группы моносахаридных остатков.

Комплексы с L-фенилаланином и L-тирозином

Методом масс-спектрометрии установлено, что в смесях α -хедерина и хедерасапонина С с L-фенилаланином образуются межмолекулярные комплексы. Гликозид α -хедерин дает более разнообразные по составу комплексы. Наиболее

устойчивы комплексы с молярным соотношением L-фенилаланина и гликозидов 1:1.

Для тирозина и гликозидов α -хедерина и хедерасапонина С наиболее характерны комплексы с молярным соотношением 1:1. Наиболее устойчивым оказался комплекс гликозида LV с тирозином [49].

Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов плюща с β -циклодекстрином

Получены молекулярные комплексы α -хедерина и хедерасапонина С с β -циклодекстрином. Комплексообразование исследовано методом ИК-Фурье-спектроскопии [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа данных ряда научных работ был сделан вывод о перспективности дальнейших исследований растения *Плющ вьющийся (обыкновенный) (Hedera L.)* как источника тритерпеновых сапонинов и других БАВ, обладающих разнообразным спектром фармацевтической активности. Показана потенциальная возможность использования сапонинов плюща как носителей фармацевтических субстанций, позволяющих значительно снизить эффективные дозы некоторых лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г. // Вестник Российской академии наук. 2007. Т. 77, № 10. С. 867-874.
2. Стоник В.А., Толстиков Г.А. // Вестник Российской академии наук. 2008. Т. 78, № 8. С. 675-682.
3. Толстикова Т.Г., Брызгалов А.О., Ганенко Ю.А. // Доклады академии наук. 2007. Т. 416, № 1. С. 133-134.
4. Гришковец В.И., Чирва В.Я., Качала В.В., Шашков А.С. // Труды Никитского ботанического сада. 2007. Т. 128. С. 90-102.
5. Лавренев В.К. // Современная энциклопедия лекарственных растений. Москва, ОЛМА Медиа Групп, 2007. 272 с.
6. Gaedcke F. Herbal Medicinal Products. Stuttgart, Medpharm GmbH Scientific Publishers, 2003, p. 13.
7. Научный обзор: Проспан. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8392/> (дата обращения: 12.09.2018)
8. Пояркова А. И. // Флора СССР. Москва – Ленинград, Изд-во Академии наук СССР, 1950. Т. XVI. С. 3-17.
9. Тахтаджян А.Л. // Жизнь растений. Москва. Просвещение, 1981. Т. 5, ч.2. 425 с.
10. Еленевский, А.Г., Соловьева М.П., Тихо-

миров В.Н. // Ботаника. Систематика высших или наземных растений. Москва, Академия, 2004. 420 с.

11. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Зузук Л.И. // Провизор. 2003. №11. С. 26–29.

12. Искендеров Г.Б. // Фармация. 1971. № 4. С. 27-30.

13. Quetin-Leclercq D. J. // Journal of Planta Medica. 1994. Vol. 60 (1), pp. 45-49.

14. Деканосидзе Г.Е., Чирва В.А., Сергеев Т.В., Уварова Н.И. Исследование тритерпеновых гликозидов (установление строения и синтез). Тбилиси, Мецниереба, 1982. 151 с.

15. Мальчуковский Л.Б., Либизов Н.И. Определение тритерпеновых сапонинов в порошке и таблетках «Сапарал» // Фармация, 1971. №2. С. 68-71.

16. Толкачева Н.В. Дис. канд. хим. наук. Одесса, 1992. 22 с.

17. Mansfeld H.-J., Hohre H., Repges R., Dethlefsen U. // Münch Med Wschr. 1998. Vol. 140 (3), pp. 26–30

18. Pierre Bernard, Guy Balansard. Patent DE no.3025223, 1981.

19. Энгельхард Георг Максимилиан, Рункель Франк, Шмидт Оливер, Шнайдер Вольфганг. Патент DE, № 009805, 2008

20. Яковишин Л.А., Гришконец В.И., Корж Е.Н. // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского «Биология, химия». 2015. Т. 1 (67), № 4. С. 163-169.

21. Борисенко С.Н., Тихомирова К.С., Борисенко Н.И., Ветрова Е.В. Патент РФ № 2395516, 2010.

22. Борисенко Н.И. Дисс. док. хим. наук. Ростов-на-Дону, 2014.

23. Яковишин Л.А., Гришконец В.И., Жолудь И.А. // Методы и объекты химического анализа. 2011. №2. С. 88-92.

24. Яковишин Л.О., Кузнецова Г.Л., Рубинсон М.А., Корж О.М. // Фармац. журн. 2006. №6. С. 62-65.

25. Яковишин Л.А., Вожжова М.А., Кузнецова А.Л., Гришконец В.И. // Журнал органической и фармацевтической химии. 2005. № 3. С. 57-59.

26. Яковишин Л.О. Гришконец В.И., Корж О.М. // Фармац. журн. 2010. №3. С. 56-60.

27. Яковишин Л.А. // Химия природных соединений. 2003. № 5. С. 419–420.

28. EUROPEAN PHARMACOPOEIA - 8th EDITION published 15 July 2013. Режим доступа: http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei/evropeyskaya_farmakopeya_8_vol-1.pdf (Дата обращения: 20.08.2018)

29. Писарев Д.И., Мартынова Н.А., Нетребенко Н.Н., Новиков О.О., Сорокопудов В.Н. // Химия растительного сырья. 2009. №4. С. 197-198.

30. Тихомирова К.С. // «Определение сапонинов в растительных экстрактах. Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез», Материалы Всероссийской конференции, 26 сентября - 01 октября, Краснодар, 2010. с. 150.

31. Оруджева К.Ф., Абдуллаев Р.А. // Азербайджанский медицинский журнал. 1983. №7. С. 49-52.

32. Караева К.Ф., Абдуллаев Р.А., Гусейнов Д.Я. // Азербайджанский медицинский журнал. 1977. № 4. С. 26-28.

33. Зузук Б.М., В.Ф. Смычков // Здравоохр. Белоруссии. 1979. № 4. С. 26-28.

34. Плющ колхидский — *Hedera colchica* C. Koch. Режим доступа: <http://www.gardengreen.ru/item/184>. (Дата обращения: 12.09.2018)

35. Meyer-Wegener J., Liebscher K., Hettich M. Увеличение жизненной емкости легких при применении препаратов Проспан® и Амброксол. Режим доступа: <http://infomedik.info/med/a120701.htm>. (Дата обращения: 16.09.2018)

36. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Дата обращения: 10.09.2018)

37. Аэролет растительный сироп – инструкция по применению, дозы, состав, противопоказания. Режим доступа: <https://www.lsgeotar.ru/aerolet-rastitelny-sirop-19074.html> (Дата обращения: 10.09.2018)

38. Сироп и таблетки «Плющ при кашле Эвалар». Режим доступа: <https://www.evalar.ru/news/item/sirop-i-tabletki-plyushch-pri-kashle-evalar-vybor-za-vami/> (Дата обращения: 10.09.2018)

39. Пешкова Г.И. Растения в домашней косметике и дерматологии. Москва, Издательский дом МСП, 2001. 684 с.

40. Власенко Е.А. Целительные свойства комнатных растений. - Москва, ОЛМА Медиа групп, 2012. 224 с.

41. Лекарь А.В., Филонова О.В., Ветрова Е.В., Максименко Е.В., Яковишин Л.А., Гришконец В.И., Борисенко С.Н. // Масс-спектрометрия. 2011. № 8 (2). С. 1-4.

42. Лекарь А.В. Филонова О.В., Ветрова Е.В., Максименко Е.В., Яковишин Л.А., Гришконец В.И., Борисенко С.Н. // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». 2012. Т. 25 (64), № 3. С. 291-297.

43. Яковишин Л.А., Гришконец В.И., Клименко А.В., Дегтяр А.Д., Кучменко Е.Б. // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48, № 6. С. 37-40.

44. Yakovishin, L.A. «Influence of the triterpene

glycosides and their molecular complexes with aromatic amino acid on seeds germination in laboratory», Proceedings of the VI Int. sci.-tech. conf., Apr. 26–30, 2010. Sevastopol, 2010. Vol. 1. pp. 350–351.

45. Лекарь А.В., Яковишин Л.А., Гришконец В.И., Борисенко С.Н. // Масс-спектрометрия. 2010. Т. 7, № 3. С. 213-216.

46. Яковишин Л.А., Лекарь А.В., Ветрова Е.В., Борисенко Н.И., Борисенко С.Н.; Гришконец В.И. // Химия растительного сырья. 2013. № 3. С. 99-105.

47. Яковишин Л.А., Колотилова О.И., Кореньюк И.И., Гришконец В.И., Хусаинов Д.Р., Гамма Т.В. // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». 2009. Т. 22 (61), № 1. С. 208-213.

48. Яковишин Л.А. Лекарь А.В., Борисенко

С.Н., Ветрова Е.В., Борисенко Н.И., Гришконец В.И. // Химия растительного сырья. 2011. №4. С. 65-70.

49. Lekar, A.V. // J. Appl. Spectr. 2011. Vol. 78 (4), pp. 501–505.

50. Яковишин Л.А. // Химия растительного сырья. 2015. №1. С. 83-87.

51. Gaillard Y., Blaise P., Darré A., Barbier Th., Pépin G. // Journal of Analytical Toxicology. 2003. Vol. 26 (4), pp. 257-262.

52. Минина С.А., Каухова И.Е. // Химия и технология фитопрепаратов. Москва, Издательский дом ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.

Воронежский государственный университет

Брежнева Т. А., к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: t_brezhneva@mail.ru

Voronezh State University

Brezhneva T. A., PhD., associate professor, department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: t_brezhneva@mail.ru

Солодухина А. А., аспирантка кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: ania.soloduhina@yandex.ru

Soloduhina A. A. post-graduate student, Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: ania.soloduhina@yandex.ru

Попова М. В., студентка 4-го курса

E-mail: p_margarita@ro.ru

Popova M. V., student of the 4th course

E-mail: p_margarita@ro.ru

Самсонова Н. Д., студентка 5-го курса

E-mail: batisheva-nd@rambler.ru

Samsonova N. D., student of the 5th course

E-mail: batisheva-nd@rambler.ru

Сливкин А. И., д.ф.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Slivkin A. I., PhD. DSci., Full Professor, department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

PROSPECTS OF IVY'S USE IN MEDICINE

T. A. Brezhneva, N. D. Samsonova, M. V. Popova, A. A. Solodukhina, A. I. Slivkin

Voronezh State University

Annotation. The article gives an overview of the data of scientific works devoted to the study of the Ivy (*helix*) L., the main active ingredients of which are triterpene saponins. Triterpenic saponins attract researchers due to a wide range of their biological activity, low toxicity, glycoside structure, which contributes to complexation with substances of various nature, including medicinal ones. In this case, the side effect of drugs can be reduced by their molecular encapsulation with triterpene glycosides. In addition, glycosidic clathration can expand the pharmacological activity spectrum of pharmacophore.

The article contains data on the wide spread of the plant, its botanico-pharmacological characteristics are given, containing information on the most common types of ivy, its chemical composition. Data is given on the methods of isolating saponins from plant ivy and their separation into individual substances, methods of

qualitative and quantitative determination of saponins in plant raw materials and ivy preparations. Separate sections of the article are devoted to the description of pharmacological activity and medical use of ivy, listed officinal drugs and dietary supplements based on ivy saponins, registered and approved for use in the Russian Federation, described the use of ivy in folk medicine.

Of particular interest is a review of materials on the use of ivy saponins as complexing agents (molecular encapsulation) and the prospects of their use as pharmacones - molecular carriers of drugs capable of forming complexes with chloramphenicol, acetylsalicylic acid, doxorubicin, streptocid, paracetamol, caffeine, cholesterol, hydrophilic proteinogenic amino acids, β -cyclodextrin and other biologically active and medicinal substances, the biological activity of the complexes is also characterized.

The conclusion is made about the prospects of further research of the Ivy L. (*Hedera L.*) plant as a source of triterpene saponins and other BASs with a diverse spectrum of pharmaceutical activity. The potential use of ivy saponins as carriers of pharmaceutical substances that significantly reduce the effective doses of certain drugs is shown.

Keywords: ivy, saponins, secretion, determination, complexation, application, pharmacological activity, review

REFERENCES

1. Tolstikov G.A., Tolstikova T.G., Tolstikov A.G. Vestnik Rossijskoj akademii nauk, 2007, T. 77, № 10, S. 867-874.
2. Stonik V.A., Tolstikov G.A. Vestnik Rossijskoj akademii nauk, 2008, T. 78, № 8, C. 675–682.
3. Tolstikova T.G., Bryzgalov A.O., Ganenko Ju.A. Doklady akademii nauk, 2007, T. 416, № 1, S. 133-134.
4. Grishkovec V.I., Chirva V.Ja., Kachala V.V., Shashkov A.S. Trudy Nikitskogo botanicheskogo sada, 2007, T. 128, S. 90-102.
5. Lavrenov V.K. Sovremennaja jenciklopedija lekarstvennyh rastenij, Moskva, OLMA Mediagrupp, 2007, 272 s.
6. Gaedcke F. Herbal Medicinal Products. Stuttgart, Medpharm GmbH Scientific Publishers, 2003, p. 13.
7. Nauchnyj obzor: Prospan. Rezhim dostupa: <https://medi.ru/info/8392/> (data obrashhenija: 12.09.2018)
8. Pojarkova A.I. Flora SSSR. Moskva – Leningrad, Izd-vo Akademii nauk SSSR, 1950, T. XVI, S. 3-17.
9. Tahtadzhjan A.L. Zhizn' rastenij, Moskva, Prosveshhenie, 1981, T. 5, ch.2, 425 s.
10. Elenevskij A.G., Solov'eva M.P., Tihomirov V.N. Botanika. Sistematika vysshih ili nazemnyh rastenij, Moskva, Akademija, 2004, 420 s.
11. Zuzuk, B.M., Kucik R.V., Zuzuk L.I. Provizor, 2003, №11, S. 26–29.
12. Iskenderov, G.B. Farmacija. 1971, № 4, S. 27-30.
13. Quetin-Leclercq, D.J. Journal of Planta Medica, 1994, Vol. 60 (1), pp. 45-49.
14. Dekanosidze G.E., Chirva V.A., Sergeenko T.V., Uvarova N.I. Issledovanie triterpenovyh glikozidov (ustanovlenie stroenija i sintez). Tbilisi, Mecniereba, 1982, 151 s.
15. Mal'chukovskij L.B., Libizov N.I. Opredelenie triterpenovyh saponinov v poroshke i tabletkah «Sapara», Farmacija, 1971, №2, S. 68-71
16. Tolkacheva N.V. Dis. kand. him. nauk. Odessa, 1992, 22 s.
17. Mansfeld H.-J., Hohre H., Repges R., Dethlefsen U. Münch Med Wschr, 1998, Vol. 140 (3), pp. 26–30
18. Pierre Bernard, Guy Balansard. Patent DE no.3025223, 1981.
19. Jengel'hard Georg Maksimilian, Runkel' Frank, Shmidt Oliver, Shnajder Vol'fgang, Patent DE, № 009805, 2008
20. Jakovishin, L.A., Grishkovec V.I., Korzh E.N. Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V. I. Vernadskogo, «Biologija, himija», 2015, T. 1 (67), № 4, S. 163-169.
21. Borisenko S.N., Tihomirova K.S., Borisenko N.I., Vetrova E.V. Patent RF № 2395516, 2010.
22. Borisenko N.I. Diss. dok. him. nauk. Rostov-na-Donu, 2014.
23. Jakovishin, L.A., Grishkovec V.I., Zholud' I.A. Metody i ob'ekty himicheskogo analiza, 2011, №2, S 88-92.
24. Jakovishin L.O., Kuznecova G.L., Rubinson M.A., Korzh O.M. Farmac. zhurn., 2006, №6, S. 62-65.
25. Jakovishin, L.A., Vozhzhova M.A., Kuznecova A.L., Grishkovec V.I. Zhurnal organicheskoj i farmacevticheskoj himii, 2005, № 3, S. 57-59.
26. Jakovishin L.O. Grishkovec' V.I., Korzh O.M. Farmac. zhurn., 2010, №3, S. 56-60.
27. Jakovishin L.A. Himija prirodnyh soedinenij, 2003, № 5, S. 419–420.
28. EUROPEAN PHARMACOPOEIA - 8th EDITION published 15 July 2013. Rezhim

dostupa: http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei/evropeyskaya_farmakopeya_8_vol-1.pdf (Data obrashhenija: 20.08.2018)

29. Pisarev D.I., Martynova N.A., Netrebenko N.N., Novikov O.O., Sorokopudov V.N. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2009, №4, S. 197-198.

30. Tihomirova K.S. «Opređenje saponinov v rastitel'nyh jekstraktah. Analiticheskaja hromatografija i kapilljarnyj jelektroforez». *Materialy Vserossijskoj konferencii, 26 sentjabrja - 01 oktjabrja, Krasnodar, 2010, s. 150.*

31. Orudzheva K.F., Abdullaev R.A. *Azerbajdzhanskij medicinskij zhurnal*, 1983, №7, S. 49-52.

32. Karaeva K.F., Abdullaev R.A., Gusejnov D.Ja. *Azerbajdzhanskij medicinskij zhurnal*, 1977, № 4, S. 26-28.

33. Zuzuk B.M., V.F. Smychkov *Zdravoohr. Belorussii*, 1979, № 4, S. 26-28.

34. Pljushh kolhidskij — *Hedera colchica* S. Koch. *Rezhim dostupa*: <http://www.gardengreen.ru/item/184>. (Data obrashhenija: 12.09.2018)

35. Meyer-Wegener J., Liebscher K., Hettich M. *Uvelichenie zhiznennoj emkosti legkih pri primenenii preparatov Prospan® i Ambroksol. Rezhim dostupa*: <http://infomedik.info/med/a120701.htm>. (Data obrashhenija: 16.09.2018)

36. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. *Rezhim dostupa*: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Data obrashhenija: 10.09.2018)

37. Aerolet rastitel'nyi sirop – instruktsiya po primeneniyu, dozy, sostav, protivopokazaniya. *Rezhim dostupa*: <https://www.lsgeotar.ru/aerolet-rastitelny-sirop-19074.html> (Data obrashcheniya: 10.09.2018)

38. Sirop i tabletki «Plyushch pri kashle Evalar». *Rezhim dostupa*: <https://www.evalar.ru/news/item/sirop-i-tabletki-plyushch-pri-kashle-evalar-vybor-zavami/> (Data obrashcheniya: 10.09.2018)

39. Peshkova G.I. *Rastenija v domashnej kosmetike i dermatologii*. Moskva, Izdatel'skij dom MSP, 2001, 684 s.

40. Vlasenko E.A. *Celitel'nye svojstva komnatnyh rastenij*. Moskva, OLMA Media grupp, 2012, 224 s.

41. Lekar' A.V., Filonova O.V., Vetrova E.V., Maksimenko E.V., Jakovishin L.A., Grishkovec V.I., Borisenko S.N. *Mass-spektrometrija*, 2011, № 8 (2), S. 1-4.

42. Lekar' A.V., Filonova O.V., Vetrova E.V., Maksimenko E.V., Jakovishin L.A., Grishkovec V.I., Borisenko S.N. *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo. Ser. «Biologija, himija»*, 2012, T. 25 (64), № 3, S. 291-297.

43. Jakovishin L.A., Grishkovec V.I., Klimenko A.V., Degtjar A.D., Kuchmenko E.B. *Himikofarmaceuticheskij zhurnal*, 2014, T. 48, № 6, S. 37-40.

44. Yakovishin L.A. «Influence of the triterpene glycosides and their molecular complexes with aromatic amino acid on seeds germination in laboratory», *Proceedings of the VI Int. sci-tech. conf., Apr. 26–30, 2010, Sevastopol, 2010, Vol. 1, pp. 350–351.*

45. Lekar' A.V., Jakovishin L.A., Grishkovec V.I., Borisenko S.N. *Mass-spektrometrija*, 2010, T. 7, № 3, S. 213-216.

46. Jakovishin L.A., Lekar' A.V., Vetrova E.V., Borisenko N.I., Borisenko S.N.; Grishkovec V.I. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2013, № 3, S. 99 -105.

47. Jakovishin L.A., Kolotilova O.I., Korenjuk I.I., Grishkovec V.I., Husainov D.R., Gamma T.V. *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo. Ser. «Biologija, himija»*, 2009, T. 22 (61), № 1, S. 208-213.

48. Jakovishin L.A. Lekar' A.V., Borisenko S.N., Vetrova E.V., Borisenko N.I., Grishkovec V.I. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2011, №4, S. 65-70.

49. Lekar, A.V. *J. Appl. Spectr.* 2011, Vol. 78 (4), pp. 501–505.

50. Jakovishin L.A. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. 2015, №1, S. 83-87.

51. Gaillard Y., Blaise P., Darré A., Barbier Th., Pépin G. *Journal of Analytical Toxicology*, 2003, Vol. 26 (4), pp. 257-262.

52. Minina S.A., Kauhova I.E. *Himija i tehnologija fitopreparatov*, Moskva, Izdatel'skij dom GJeOTAR-Media, 2009, 560 s.