

УДК 547.918:547.859:543.51:661.167.7:581.142

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ САПОНИНОВ ПЛЮЩА И СОЛОДКИ С ЦИТРАТОМ СИЛДЕНАФИЛА (ВИАГРОЙ) И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© Л.А. Яковишин<sup>1\*</sup>, А.В. Лекарь<sup>2</sup>, Е.В. Ветрова<sup>2</sup>, Н.И. Борисенко<sup>3</sup>, С.Н. Борисенко<sup>2</sup>, В.И. Гришкова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Севастопольский национальный технический университет,  
ул. Университетская, 33, Севастополь, 99053 (Украина),  
e-mail: chemsevntu@rambler.ru

<sup>2</sup>НИИ физической и органической химии Южного федерального  
университета, пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090 (Россия)

<sup>3</sup>Эколого-аналитический центр Южного федерального университета,  
ул. Зорге 7, Ростов-на-Дону, 344090 (Россия)

<sup>4</sup>Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского,  
пр. Вернадского, 4, Симферополь, 95007 (Украина)

Впервые методом масс-спектропии с ионизацией электрораспылением исследовано молекулярное комплексобразование тритерпеновых гликозидов  $\alpha$ -хедерина (3-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-арабинопиранозид хедерагенина), хедерасапонина С (3-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид хедерагенина) и глицирама (моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты) с цитратом силденафила. Гликозиды образуют комплексы состава 1 : 1. Изучено влияние комплексов на всхожесть семян *Avena sativa* и их ихтиотоксичность против *Poecilia reticulata*.

*Ключевые слова:* тритерпеновые гликозиды,  $\alpha$ -хедерин, хедерасапонин С, глицирам, цитрат силденафила, молекулярный комплекс, масс-спектропия, ихтиотоксичность, аллелопатическая активность.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантов РФФИ 11-03-12141-офи-м-2011, Президента РФ МК-4425.2011 и гранта Минобрнауки РФ ДПННТ №: 3.5193.2011.

### Введение

Молекулярное капсулирование лекарственных веществ растительными сапонинами является перспек-

---

Яковишин Леонид Александрович – доцент кафедры физики, кандидат химических наук, тел.: (3-0692) 43-51-06, e-mail: chemsevntu@rambler.ru

Лекарь Анна Владимировна – младший научный сотрудник, тел.: (7-863) 297-52-07, e-mail: boni@ipoc.rsu.ru

Ветрова Елена Владимировна – старший научный сотрудник, кандидат биологических наук, тел.: (7-863) 2-43-47-00, e-mail: bell@ipoc.rsu.ru

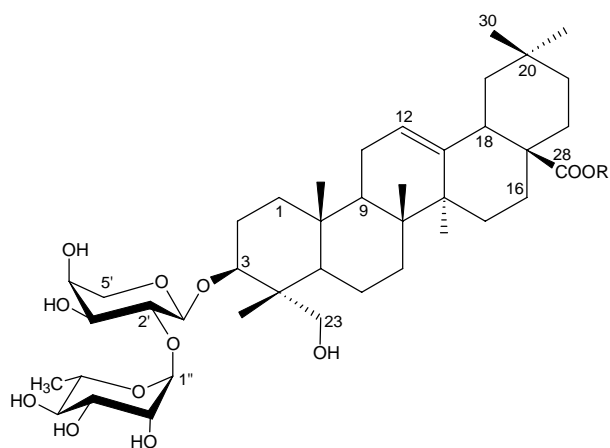
Борисенко Николай Иванович – директор, кандидат химических наук, доцент, тел.: (7-863) 297-52-07, e-mail: boni@ipoc.rsu.ru

Борисенко Сергей Николаевич – научный сотрудник, кандидат химических наук, тел.: (7-8-918) 536-37-08, e-mail: sborisen@ipoc.rs.ru

Гришкова Владимир Иванович – заведующий кафедрой физической и аналитической химии, доктор химических наук, профессор, тел.: (3-0652) 608-497, e-mail: vladgri@ukr.net

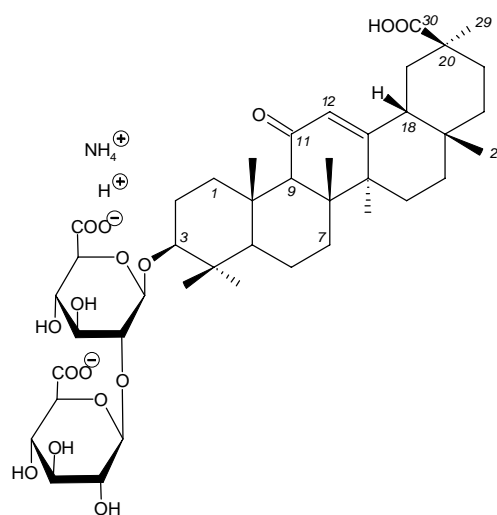
тивным направлением по созданию новых низкодозных препаратов. Гликозидное клатрирование можно использовать для улучшения растворимости, повышения биодоступности и расширения спектра биологической активности различных фармаконов [1]. Наиболее подробно исследованы молекулярные комплексы глицирризиновой кислоты (**GA**), преобладающего тритерпенового сапонина солодок и ее моноаммонийной соли (глицирама, **GC**) [1–5]. Начато изучение молекулярных комплексов главных тритерпеновых гликозидов плющей  $\alpha$ -хедерина (3-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-арабинопиранозид хедерагенина, гликозид **1**) и хедерасапонина С (3-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид хедерагенина, гликозид **2**) [6].

\* Автор, с которым следует вести переписку.

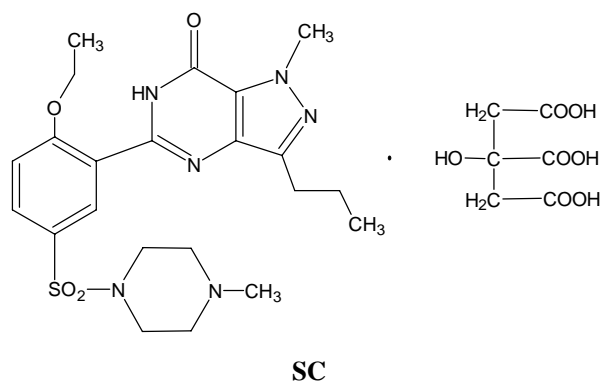


Гликозид **1**: R=H

Гликозид **2**: R=←βGlc<sub>p</sub>-(6←1)-βGlc<sub>p</sub>-(4←1)-αRha<sub>p</sub>.



**GC**



**SC**

Недавно были получены и УФ- и ИК-спектроскопически охарактеризованы комплексы **GC** и гликозидов **1** и **2** с цитратом силденафила (**SC**) [7, 8]. Силденафил (**Sil**) в виде цитрата является действующим веществом лекарственного препарата виагра, который применяется для лечения эректильной дисфункции [9]. Рассмотрено влияние комплексов гликозидов **1** и **2** с **SC** на электрическую активность нейронов моллюска *Helix albescens* [10] и всхожесть семян овса посевного *Avena sativa* L. [8]. Литературные данные о масс-спектрометрическом исследовании смесей тритерпеновых гликозидов с

**SC** отсутствуют. Поэтому в настоящей статье рассмотрено комплексообразование **GC** и гликозидов **1** и **2** методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением. Для систематизации сведений по биологической активности комплексов изучены их тиотоксическая и аллопатическая активности.

### Экспериментальная часть

Гликозиды **1** и **2** выделяли из листьев плющей крымского *Hedera taurica* Carr. и канарского *Hedera canariensis* Willd. (Araliaceae Juss.) и подтверждали их строение как описано в работах [11, 12]. Использовали образцы **SC** фирмы «Shilpa Medicare Limited» (Индия) и **GC** фирмы «Calbiochem» (США). Комплексы гликозидов **1** и **2** с **SC** препаративно получали путем смешивания по 0,1 ммоль веществ с 25 мл смеси 70% водного раствора этанола и хлороформа, взятых в соотношении 3 : 1 по объему. Комплекс **GC** и **SC** получали смешиванием по 0,1 ммоль веществ с 25 мл 70% водного раствора этанола. Полученные смеси выдерживали при 40–50 °С в течение 1,5 ч при постоянном перемешивании. Растворители отгоняли в вакууме.

Масс-спектры получены на спектрометре Bruker Daltonics micrOTOF-Q с прямым вводом пробы, ионизация электроспреем, детектирование отрицательных и положительных ионов в интервале от 50 до 3000 Да с точностью не менее  $1 \times 10^{-2}$  Да. Напряжение на капилляре распылителя  $\pm 4200$  В, параметры газосушителя (азот «осч», 5 л/мин, 180 °С) 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», квалификация HPLC/MS) в концентрации до 1 мг/мл, скорость ввода не превышала 0,05 мкл/с. Результаты приведены в таблице 1.

Ихтиотоксичность проверяли на *Poecilia reticulata* (Poeciliidae) при температуре 23–25 °С. Методика эксперимента описана в [13]. Рыб (по 10 штук) помещали в  $0,25 \cdot 10^{-3}$  М растворы индивидуальных гликозидов, а также в их комплексы, содержащие по  $0,25 \cdot 10^{-3}$  М каждого из компонентов. Определяли время инкубации  $t_{LD100}$ , в течение которого происходил 100% летальный исход (табл. 2).

Таблица 1. Масс-спектры **SC** и его смесей с **GC** и гликозидами **1** и **2** (**SC** – цитрат силденафила, **Sil** – силденафил, **GC** – моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам), **GA** – глицирризиновая кислота, **Cit** – лимонная кислота)

Ион	$m/z$	$I_{\text{отн.}} \%$
<b>SC</b>		
$[M^{\text{Cit}}-\text{H}]^-$	191,1	100
$[M^{\text{SC}}+\text{Na}]^+$	689,6	2,4
$[M^{\text{Sil}}+\text{Na}]^+$	497,5	1,2
$[M^{\text{Sil}}+\text{H}]^+$	475,5	100
$[M^{\text{Cit}}+\text{Na}]^+$	215,2	3,1
$[2M^{\text{Sil}}+\text{H}]^+$	949,9	8,8
<b>GC</b>		
$[M^{\text{GA}}-2\text{H}]^{2-}$	410,4	100
$[M^{\text{GA}}-\text{H}]^-$	821,6	33,2
$[M^{\text{GA}}-3\text{H}]^{3-}$	273,3	1,8
$[3M^{\text{GA}}-2\text{H}]^{2-}$	1232,9	1,6
$[M^{\text{GA}}+\text{H}]^+$	823,8	100
$[3M^{\text{GA}}+2\text{NH}_4]^{2+}$	1252,7	11,8
$[5M^{\text{GA}}+3\text{NH}_4]^{3+}$	1390,0	1,2
$[2M^{\text{GA}}+\text{NH}_4]^+$	1664,5	1,8
<b>Смесь SC и гликозида 1</b>		
$[M^{\text{Cit}}-\text{H}]^-$	191,1	100
$[M^1-\text{H}]^-$	749,7	17,6
$[M^{\text{Sil}}-\text{H}]^-$	473,4	4,4
$[2M^1-\text{H}]^-$	1500,3	0,6
$[M^1+M^{\text{Cit}}-\text{H}]^-$	941,7	4,8
$[M^{\text{Sil}}+\text{H}]^+$	475,5	100
$[M^{\text{Cit}}+\text{K}]^+$	231,3	0,3
$[M^1+\text{Na}]^+$	773,8	0,8
$[M^{\text{SC}}+\text{Na}]^+$	689,6	0,7
$[2M^{\text{Sil}}+\text{H}]^+$	949,9	2,6
$[M^1+M^{\text{Sil}}+\text{H}]^+$	1226,2	0,03
<b>Смесь SC и гликозида 2</b>		
$[M^{\text{Cit}}-\text{H}]^-$	191,1	100
$[M^{\text{Sil}}-\text{H}]^-$	473,4	27,3
$[M^2-\text{H}]^-$	1219,9	3,2
$[M^{\text{Sil}}+\text{H}]^+$	475,5	100
$[M^{\text{SC}}+\text{Na}]^+$	689,6	0,6
$[2M^{\text{Sil}}+\text{H}]^+$	949,9	5,5
$[M^2+\text{Na}]^+$	1244,1	0,3
$[M^2+M^{\text{Sil}}+\text{H}]^+$	1696,5	0,01
<b>Смесь SC и GC</b>		
$[M^{\text{Sil}}-\text{H}]^-$	473,4	2,7
$[M^{\text{GA}}-2\text{H}]^{2-}$	410,4	100
$[M^{\text{Cit}}-\text{H}]^-$	191,1	1,0
$[M^{\text{GA}}+M^{\text{Cit}}-\text{H}]^-$	1013,7	1,2
$[3M^{\text{GA}}-2\text{H}]^{2-}$	1232,9	1,3
$[M^{\text{GA}}+M^{\text{Sil}}-\text{H}]^-$	1295,9	0,8
$[M^{\text{SC}}+\text{Na}]^+$	689,6	1,4
$[M^{\text{Sil}}+\text{H}]^+$	475,5	100
$[M^{\text{Cit}}+\text{Na}]^+$	215,2	26,3
$[M^{\text{GA}}+\text{H}]^+$	823,8	1,0

Таблица 2. Ихтиотоксичность **SC**, **GC**, гликозидов **1** и **2** и их комплексов против *Poecilia reticulata*

Соединение	$c, \text{M}$	Время экспозиции $t_{LD_{100}}$ до летального исхода, мин
SC	$0,25 \times 10^{-3}$	На протяжении 120 мин не токсично
1	$0,25 \times 10^{-3}$	13,0±1,3
2	$0,25 \times 10^{-3}$	На протяжении 120 мин не токсично
GC	$0,25 \times 10^{-3}$	На протяжении 120 мин не токсично
Комплекс 1–SC	По $0,25 \times 10^{-3}$ каждого вещества	21,4±0,2
Комплекс 2–SC	По $0,25 \times 10^{-3}$ каждого вещества	42,4±1,5
Комплекс GC–SC	По $0,25 \times 10^{-3}$ каждого вещества	41,4±7,3

Всхожесть семян *Avena sativa* L. (Poaceae) исследовали в лабораторных условиях при температуре 27–28 °С по методике, приведенной в [8, 14]. Концентрации индивидуальных веществ, а также всех веществ в их комплексах составляли по  $0,5 \cdot 10^{-4}$  М. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3. Влияние **SC**, **GC** и их комплекса на всхожесть семян *Avena sativa* L. в лабораторных условиях (концентрации индивидуальных веществ и веществ в комплексе по  $0,5 \cdot 10^{-4}$  М)

Параметр	Соединение			
	H <sub>2</sub> O (контроль)	SC	GC	Комплекс GC с SC
Через 24 ч после обработки				
Всхожесть, %	52	56	28	60
Длина ростка, мм	0,5±0,2	0,6±0,2	0,3±0,2	0,9±0,4
Количество с корнем, %	80	72	64	88
Длина корня, мм	0,9±0,2	1,0±0,3	0,9±0,4	2,1±0,7
Через 48 ч после обработки				
Всхожесть, %	76	84	72	80
Длина ростка, мм	3,9±1,4	2,2±0,9	1,3±0,5	2,0±0,7
Количество с корнем, %	88	92	84	100
Длина корня, мм	2,2±0,7	3,5±1,4	2,1±0,6	3,8±1,0
Через 72 ч после обработки				
Всхожесть, %	92	88	84	80
Длина ростка, мм	7,9±1,8	5,9±2,1	5,7±2,3	4,2±1,4
Количество с корнем, %	92	92	92	100
Длина корня, мм	7,1±1,9	6,4±2,4	7,0±2,8	5,9±1,7

### Обсуждение результатов

*Масс-спектрометрические данные.* В масс-спектре индивидуального **SC** (табл. 1) наблюдали пики протонированного **Sil** и его димера. Кроме того, в спектре идентифицированы катионы **SC**, **Sil** и лимонной кислоты (**Cit**), содержащие Na<sup>+</sup>. В масс-спектре отрицательных ионов преобладает пик [M<sup>Cit</sup>-H]<sup>-</sup>, относящийся к депротонированной **Cit**.

В масс-спектрах **GC** идентифицированы пики протонированной и депротонированной **GA**: [M<sup>GA</sup>+H]<sup>+</sup>, [M<sup>GA</sup>-H]<sup>-</sup>, [M<sup>GA</sup>-2H]<sup>2-</sup> и [M<sup>GA</sup>-3H]<sup>3-</sup>. Известно, что **GA** склонна к самоассоциации [1, 2]. Действительно, в масс-спектре индивидуального **GC** в режиме положительных ионов найдены пики катионизированных ассоциатов **GA**, содержащих ионы NH<sub>4</sub><sup>+</sup>: [2M<sup>GA</sup>+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, [3M<sup>GA</sup>+2NH<sub>4</sub>]<sup>2+</sup> и [5M<sup>GA</sup>+3NH<sub>4</sub>]<sup>3+</sup>. Интенсивности их сигналов соотносятся между собой как 1,5:9,8:1, соответственно. В спектре отрицательных ионов присутствует пик только одного депротонированного ассоциата [3M<sup>GA</sup>-2H]<sup>2-</sup>. Таким образом, в масс-спектрах наблюдается явное преобладание пика тримера среди пиков других ассоциатов **GA**. Особенности масс-спектров индивидуальных гликозидов **1** и **2** были рассмотрены ранее [13].

Масс-спектр смеси гликозида **1** и **SC** имеет пик иона [M<sup>1</sup>+M<sup>Sil</sup>+H]<sup>+</sup>, отвечающий образованию комплекса состава 1:1. В масс-спектре отрицательных ионов регистрируется пик иона комплекса гликозида **1** и **Cit** [M<sup>1</sup>+M<sup>Cit</sup>-H]<sup>-</sup>, также имеющий эквимолярный состав. Для комплекса гликозида **2** в масс-спектре положительных ионов зафиксирован малоинтенсивный пик [M<sup>2</sup>+M<sup>Sil</sup>+H]<sup>+</sup>. Формирование комплексов гликозидов **1** и **2** с более сложным составом не установлено. Таким образом, гликозиды плюща образуют с **GA** только комплексы состава 1:1. Относительная интенсивность пика иона комплекса [M<sup>1</sup>+M<sup>Sil</sup>+H]<sup>+</sup> в 3 раза больше интенсивности пика иона [M<sup>2</sup>+M<sup>Sil</sup>+H]<sup>+</sup>. Возможно, что первый комплекс несколько более устойчив из-за наличия свободной карбоксильной группы в молекуле гликозида **1**, которая может протонировать атом азота метилпиперазинового кольца **Sil**. В отличие от гликозида **1**, гликозид **2** не содержит карбоксильной группы, поэтому он может взаимодействовать с **Sil** посредством своих многочисленных гидроксильных групп углеводных частей и неполярной агликонной части.

В масс-спектре смеси **GC** и **SC** обнаружен пик иона [M<sup>GA</sup>+M<sup>Sil</sup>-H]<sup>-</sup>, указывающий на образование молекулярного комплекса состава 1 : 1. Несмотря на то, что в масс-спектрах индивидуального **GC** и его смеси с **SC** зафиксированы пики ионов ди-, три- и пентамеров **GA**, комплексы с их участием не образуются. Ранее методом изомолярных серий было показано, что в водных растворах **SC** образует с **GC** и гликозидами **1** и **2** молекулярные комплексы состава 1:1 [7, 8]. В молекуле **GA** три карбоксильных группы, поэтому она, как и гликозид **1**, может протонировать молекулу **Sil**.

*Ихтиотоксичность.* Характерной особенностью тритерпеновых гликозидов является ихтиотоксичность [15]. Нами установлено, что гликозид **2**, **SC** и **GC** не вызвали гибель рыб гуппи *P. reticulata* в течение 120 мин, а монодесмозидный гликозид **1** оказался токсичным (табл. 2). Это объясняется наличием свободной карбоксильной группы у атома С-17 его агликона. В агликонной части **GC** имеется свободная карбоксильная группа, но она расположена у атома С-20.

Комплекс гликозида **1** с **SC** является наиболее ихтиотоксичным среди рассмотренных комплексов. Для него время инкубации  $t_{LD_{100}}$  в среднем в 2 раза меньше, чем у остальных комплексов. Комплексы **2**–**SC** и **GC**–**SC** обладают близкой активностью.

Все комплексы оказались более токсичными по сравнению с индивидуальным **SC**. Комплекс гликозида **1** с **SC** проявил меньшую токсичность, чем индивидуальный гликозид **1**. Однако комплексы гликозида **2** и **GC** с **SC**, наоборот, были более активны, чем исходные гликозиды.

*Аллелопатическая активность.* Сапонины обладают аллелопатической активностью [16, 17]. Ранее сообщалось, что **SC** также способен влиять на развитие растений [18]. Аллелопатическая активность комплексов гликозидов плюща **1** и **2** с **SC** описана в [8]. Нами рассмотрено действие **SC**, **GC**, а также их комплексов на всхожесть семян овса посевного *Avena sativa* L. (табл. 3).

**GA**, как и фитотоксичный гликозид **1**, имеет монодесмозидную природу. Однако ее соль **GC** через 72 ч после обработки вызывает всхожесть, равную 84%, что практически совпадает со всхожестью семян в группе, обработанной раствором бисдесмозидного гликозида **2** (86%). В агликонной части гликозида **1** свободная карбоксильная группа расположена у атома С-17, а у **GC** – у С-20. Очевидно, что данное структурное отличие отражается на степени как ихтио-, так и фитотоксической активности веществ.

Через 72 ч всхожесть у семян, обработанных комплексом **GC**–**SC**, составила 80%. Это несколько меньше, чем у семян в контрольной группе (92%) и после обработки растворами индивидуальных **GC** (84%) и **SC** (88%). Ранее было показано, что комплекс гликозида **2** с **SC** не подавлял всхожесть семян при тех же самых условиях эксперимента [8]. Всхожесть семян в этом случае составила 92%, т.е. совпала со всхожестью в контрольной группе. Комплекс гликозида **1**, как и комплекс **GC** с **SC**, несколько тормозит прорастание семян. Всхожесть семян после обработки этим комплексом равна 76% [8].

Комплекс **GC** с **SC** благотворно влияет на появление корневой системы у проростков. Через 72 ч после вымачивания семян в комплексе **GC** с **SC** их количество с корнем оказалось 100%, хотя в контрольной группе и для индивидуальных компонентов комплекса оно оказалось одинаковым и составило только 92%. По сравнению с комплексом **GC**–**SC** комплексы гликозидов плюща не способствовали повышению количества семян с корнем. Количество семян с корнем после обработки комплексами гликозидов **1** и **2** с **SC** составило только 84 и 92%, соответственно [8].

## Выводы

1. Методом масс-спектрометрии установлено, что гликозиды плюща и солодки образуют с **SiI** межмолекулярные комплексы состава 1 : 1.
2. Комплекс гликозида **1** с **SC** является наиболее ихтиотоксичным среди изученных комплексов. Все комплексы оказались более токсичными по сравнению с индивидуальным **SC**.
3. Комплекс **GC** с **SC** незначительно подавляет всхожесть семян, но способствует появлению корней у проростков.

## Список литературы

1. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. На пути к низкодозным лекарствам // Вестник РАН. 2007. Т. 77, №10. С. 867–874.
2. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П., Кондратенко Р.М., Толстикова Т.Г. Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине. Новосибирск, 2007. 311 с.
3. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O. The complexes of drugs with carbohydrate-containing plant metabolites as pharmacologically promising agents // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 9. Pp. 1317–1328.
4. Далимов Д.Н., Исаев Ю.Т., Сайиткулов А.М. Молекулярные комплексы моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с некоторыми лекарственными средствами и их интерферониндуцирующая активность // Химия природных соединений. 2001. №2. С. 132–134.

5. Hu Y.-J., Liu Y., Wang J.-B., Xiao X.-H., Qu S.-S. Study of the interaction between monoammonium glycyrrhizinate and bovine serum albumin // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004. Vol. 36. Pp. 915–919.
6. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Schroeder G., Borisenko N.I. Molecular complexation of ivy saponins with some drugs and biologically active substances // *Functionalized molecules – synthesis, properties and application* / ed. V.I. Rybachenko. Donetsk, 2010. Ch. 4. Pp. 85–103.
7. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Belash D.Yu., Yarovoy I.R. Molecular complexation of ivy and licorice saponins with some drugs of aromatic nature // *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. Биология, химия*. 2011. Т. 24, №3. С. 4–10.
8. Яковичин Л.А., Гришковец В.И., Белаш Д.Ю., Яровой И.Р. Супрамолекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов с цитратом силденафила: образование в водно-спиртовых растворах и биологическая активность // *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. Биология, химия*. 2011. Т. 24, №2. С. 408–414.
9. Drewes S.E., George J., Khan F. Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity // *Phytochemistry*. 2003. Vol. 62. Pp. 1019–1025.
10. Колотилова О.И., Яковичин Л.А., Коренюк И.И., Гришковец В.И., Хусаинов Д.Р., Гамма Т.В. Влияние виагры и ее комплексов с тритерпеновыми гликозидами на электрическую активность нейронов моллюска *Helix albescens* // *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Сер. Биология, химия*. 2010. Т. 23, №2. С. 96–103.
11. Шашков А.С., Гришковец В.И., Лолойко А.А., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды *Hedera taurica* I. Строение таурозида E из листьев *Hedera taurica* // *Химия природных соединений*. 1987. №3. С. 363–366.
12. Гришковец В.И., Сидоров Д.Ю., Яковичин Л.А., Арнаутов Н.Н., Шашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды *Hedera canariensis* I. Строение гликозидов L-A, L-B<sub>1</sub>, L-B<sub>2</sub>, L-C, L-D, L-E<sub>1</sub>, L-G<sub>1</sub>, L-G<sub>2</sub>, L-G<sub>3</sub>, L-G<sub>4</sub>, L-H<sub>1</sub>, L-H<sub>2</sub> и L-I<sub>1</sub> из листьев *Hedera canariensis* // *Химия природных соединений*. 1996. №3. С. 377–383.
13. Яковичин Л.А., Борисенко Н.И., Руднев М.И., Ветрова Е.В., Гришковец В.И. Самоассоциация и комплексообразование тритерпеновых гликозидов и холестерина // *Химия природных соединений*. 2010. № 1. С. 45–48.
14. Яковичин Л.А., Лекарь А.В., Борисенко С.Н., Ветрова Е.В., Борисенко Н.И., Гришковец В.И. Молекулярное комплексообразование сапонинов плюща с L-триптофаном // *Химия растительного сырья*. 2011. №4. С. 65–70.
15. Hostettmann K., Marston A. Saponins. Cambridge, 1995. 548 p.
16. Oleszek W., Jurzysta M. The allelopathic potential of alfalfa root medicagenic acid glycosides and their fate in soil environments // *Plant and Soil*. 1987. Vol. 98. Pp 67–80.
17. Wyman-Simpson C.L., Waller G.R., Jurzysta M., McPherson J.K., Young C.C. Biological activity and chemical isolation of root saponins of six cultivars of alfalfa (*Medicago sativa* L.) // *Plant and Soil*. 1991. Vol. 135. Pp 83–94.
18. Vaidyanathan P., Francis K. Impact of sildenafil citrate on tissue culture of tobacco (*Nicotiana tabacum*) // *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology*. 2009. Vol. 10, N1/2. Pp. 49–56.

Поступило в редакцию 25 сентября 2012 г.

*Yakovishin L.A.*<sup>1\*</sup>, *Lekar A.V.*<sup>2</sup>, *Vetrova E.V.*<sup>2</sup>, *Borisenko N.I.*<sup>3</sup>, *Borisenko S.N.*<sup>2</sup>, *Grishkovets V.I.*<sup>4</sup> MOLECULAR COMPLEXES OF IVY AND LICORICE SAPONINS WITH SILDENAFIL CITRATE (VIAGRA) AND ITS BIOLOGICAL ACTIVITY

<sup>1</sup>Sevastopol National Technical University, Universitetskaya Str., 33, Sevastopol, 99053 (Ukraine), e-mail: chemsevtu@rambler.ru

<sup>2</sup>Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Stachka Ave., 194/2, Rostov-on-Don, 344090 (Russia)

<sup>3</sup>Ecological and Analytical Center, Southern Federal University, Zorge Str., 7, Rostov-on-Don, 344090 (Russia)

<sup>4</sup>V.I. Vernadsky Taurida National University, Vernadsky Ave., 4, Simferopol, 95007 (Ukraine)

The molecular complexation of triterpene glycosides  $\alpha$ -hederin (hederagenin 3-*O*- $\alpha$ -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-arabinopyranoside), hederasaponin C (hederagenin 3-*O*- $\alpha$ -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl-28-*O*- $\alpha$ -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- $\beta$ -*D*-glucopyranoside) and glycyram (monoammonium glycyrrhizinate) with sildenafil citrate was investigated for the first time using the electrospray ionization mass spectroscopy. The glycosides form complex in the 1:1 molar ratio. The influence of complex on *Avena sativa* seeds germination and its ichthyotoxicity against *Poecilia reticulata* were studied.

**Keywords:** triterpene glycosides,  $\alpha$ -hederin, hederasaponin C, glycyram, sildenafil citrate, molecular complex, mass spectroscopy, ichthyotoxicity, allelopathic activity.

### References

1. Tolstikova T.G., Tolstikov A.G., Tolstikov G.A. *Vestnik RAN*, 2007, vol. 77, no. 10, pp. 867–874. (in Russ.).
2. Tolstikov G.A., Baltina L.A., Grankina V.P., Kondratenko R.M., Tolstikova T.G. *Solodka: Bioraznoobrazie, khimiia, primeneniye v meditsine*. [Licorice: biodiversity, chemistry, medical applications.]. Novosibirsk, 2007, 311 p. (in Russ.).
3. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 9, pp. 1317–1328.
4. Dalimov D.N., Isaev Iu.T., Saiitkulov A.M. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 2001, no. 2, pp. 132–134. (in Russ.).
5. Hu Y.-J., Liu Y., Wang J.-B., Xiao X.-H., Qu S.-S. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2004, vol. 36, pp. 915–919.
6. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Schroeder G., Borisenko N.I. Functionalized molecules – synthesis, properties and application / ed. V.I. Rybachenko. Donetsk, 2010. Ch. 4. Pp. 85–103.
7. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Belash D.Yu., Yarovoy I.R. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Ser. Biologiya, khimiia*, 2011, vol. 24, no. 3, pp. 4–10. (in Engl.).
8. Yakovishin L.A., Grishkovets V.I., Belash D.Yu., Yarovoy I.R. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Ser. Biologiya, khimiia*, 2011, vol. 24, no. 2, pp. 408–414. (in Russ.).
9. Drewes S.E., George J., Khan F. *Phytochemistry*, 2003, vol. 62, pp. 1019–1025.
10. Kolotilova O.I., Iakovishin L.A., Koreniuk I.I., Grishkovets V.I., Khusainov D.R., Gamma T.V. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Ser. Biologiya, khimiia*, 2010, vol. 23, no. 2, pp. 96–103. (in Russ.).
11. Shashkov A.S., Grishkovets V.I., Loloiko A.A., Chirva V.Ia. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 1987, no. 3, pp. 363–366. (in Russ.).
12. Grishkovets V.I., Sidorov D.Iu., Iakovishin L.A., Arnavtov N.N., Shashkov A.S., Chirva V.Ia. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 1996, no. 3, pp. 377–383. (in Russ.).
13. Iakovishin L.A., Borisenko N.I., Rudnev M.I., Vetrova E.V., Grishkovets V.I. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 2010, no. 1, pp. 45–48. (in Russ.).
14. Iakovishin L.A., Lekar' A.V., Borisenko S.N., Vetrova E.V., Borisenko N.I., Grishkovets V.I. *Khimiia rastitel'nogo syr'ia*, 2011, no. 4, pp. 65–70. (in Russ.).
15. Hostettmann K., Marston A. Saponins. Cambridge, 1995. 548 p.
16. Oleszek W., Jurzysta M. *Plant and Soil.*, 1987, vol. 98, pp. 67–80.
17. Wyman-Simpson C.L., Waller G.R., Jurzysta M., McPherson J.K., Young C.C. *Plant and Soil.*, 1991., vol. 135, pp. 83–94.
18. Vaidyanathan P., Francis K. *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology*, 2009, vol. 10, no. 1/2, pp. 49–56.

Received September 25, 2012

\* Corresponding author.

