



УДК 547.91

Сорбционные взаимодействия в системе «сапонин Quillaja Saponaria Molina-хитозан»

Мироненко Н.В.¹, Брежнева Т.А.¹, Шкутина И.В.², Селеменев В.Ф.¹

¹ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Воронеж

²Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию 11.12.2014 г.

На основании полученных кинетических кривых предложен возможный механизм сорбции сапонина Quillaja Saponaria Molina на хитозане. Методом ИК-спектроскопии установлено, что взаимодействие в исследуемой системе обусловлено электростатическими силами, возникающими между положительно заряженной протонированной аминогруппой хитозана и карбоанионом глюкуроновой кислоты сапонина. Также большую роль играют межмолекулярные водородные связи между NH₂-группой молекулы хитозана и OH-группами углеводной части молекулы сапонина.

Ключевые слова: сапонин, хитозан, сорбция, ассоциация, H-связи, межмолекулярные взаимодействия.

Sorption interactions in system «saponin Quillaja Saponaria Molina-hitozan»

Mironenko N.V.¹, Brezhneva T.A.¹, Shkutina I.V.², Selemenov V.F.¹

Voronezh State University, Voronezh

State chemical- pharmaceutical academy, St. Petersburg.

Lack of toxicity and good biocompatibility allow to use hitozan as matrixes for a large number physiologically and biologically active agents. One of such connections are triterpene saponin of Quillaja Saponaria Molina. The purpose of this work is the studying of mechanisms of sorption of the connected substances including research of kinetic curves of sorption of a saponin on hitozan.

Object of research was the commodity sample of a saponin of Quillaja saponaria Molina of production Belgium. I acted as a sorbent hitozan, used as dietary supplement to food, productions of Farmakon Production (St. Petersburg). Kinetic curve sorptions of a saponin from solution were received, using a method of limited volume.

Considering existence in solution of ion-molecular forms of a sorbent and sorbate it is possible to assume that one of mechanisms of keeping of a saponin on the hitozan are electrostatic interactions between positively loaded protonated amino groups of a hitozan and karboanion glycuronic acid of a saponin. Also besides ionic forces play the intermolecular hydrogen communications arising between NH₂ group of a molecule of a hitozan and OH - groups of carbohydrate part of a molecule of a saponin, and also phenomenon of association of molecules of a glycoside in a phase of a hitozan. The essential contribution to process of interaction of a hitozan with the saponin is made by conformation of a carbohydrate chain of a molecule of a hitozan, and also superficial activity of a saponin.

Keywords: saponin, chitosan, sorption, association, H-bond, intermolecular interactions.

Введение

Способность фиксации на поверхности энтеросорбентов физиологически активных веществ позволила создать новый профиль лекарственных средств, обладающих не только более широким по сравнению с индивидуальными соединениями спектром фармакологического действия, но и контролируемым высвобождением субстанции, позволяющим пролонгировать терапевтический эффект. Изучение совместимости объединяемых веществ является одной из главных задач при создании комбинированных препаратов и предполагает исследование наличия или отсутствия эффектов взаимного гашения полезных свойств соединений, способствуя тем самым более обоснованному и эффективному их применению.

Большой интерес в последнее время вызывают энтеросорбенты природного происхождения, в частности, хитин и его производное хитозан. Широкий спектр биологической активности (антибактериальное, противовоспалительное, иммуностимулирующее, дехолестеринизирующее и др. действия) обуславливает перспективность применения этого биополимера. Отсутствие токсичности и хорошая биосовместимость позволяют использовать хитозан в качестве матриц для закрепления большого числа физиологически и биологически активных веществ [1-2]. Одними из таких соединений являются тритерпеновые сапонины *Quillaja Saponaria Molina*. В литературе описан ряд фармакологических свойств гликозидов, а также приведены данные по их токсичности, ограничивающие область их применения [3-4]. Возможно, иммобилизация сапонинов на хитозане позволила бы снизить порог их токсичности при сохранении лечебного действия как самих сапонинов, так и хитозана.

Неотъемлемой частью научных исследований в рамках данного направления, а также целью данной работы является изучение механизмов сорбции соединяемых веществ, включающее исследование кинетических кривых сорбции сапонины хитозаном [5].

Эксперимент

Объектом исследования являлся образец сапонины *Quillaja saponaria Molina* производства Бельгия, структурная формула которого приведена на рис.1.

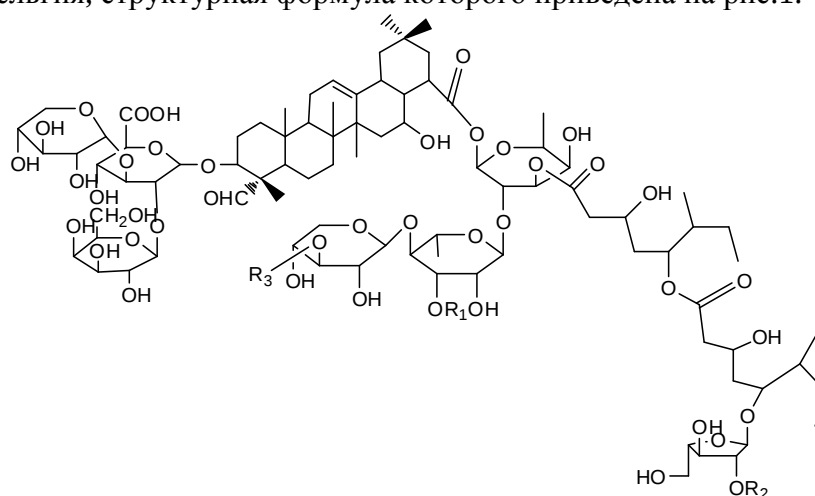


Рис. 1. Структурная формула индивидуального сапонины *Quillaja saponaria Molina* (R_1 - $C_9H_{12}O_9$, R_2 - $C_6H_{12}O_5$, R_3 - $C_5H_{10}O_5$ (апиоза))

Основные характеристики образца приведены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристики тритерпенового сапонина *Quillaja saponaria* Molina [6]

Молекулярная масса, г/моль	1855
pH	5.8-7.0
pK (глюкуроновая кислота)	3.18
Растворимость, ммоль/ см ³ H ₂ O	0.01
Критическая концентрация мицеллообразования (диапазон), ммоль/ см ³	(2.7-4.3)·10 ⁻⁴

В состав углеводной цепочки сапонина входит глюкуроновая кислота, карбоксильная группа которой может находиться в растворе в зависимости от pH среды в молекулярной и диссоциированной форме (рис.2).

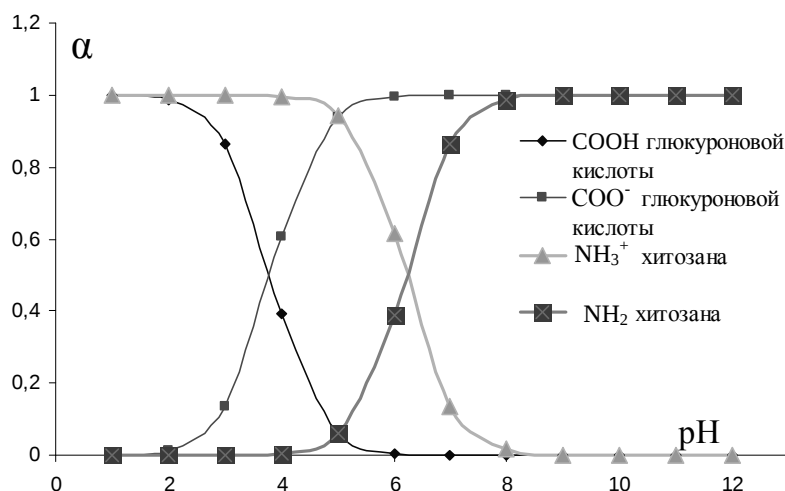


Рис. 2. Диаграмма состояния сапонина *Quillaja saponaria* Molina и хитозана

В качестве сорбента выступал хитозан, используемый как биологически активная добавка к пище, производства ООО «Фармакон Продакшн» (г.Санкт-Петербург). Строение элементарного звена хитозана (поли[(1-4)-2-амино-2-дезоксиглюкопиранозы]) показано на рисунке 3. Средняя молекулярная масса хитозана 250-300 кДа, степень деацетилирования – 89.6%, влажность – 7.5%, pK 6.3. В зависимости от pH раствора хитозан может существовать в аммониевой ионной или молекулярной форме (рис.2).

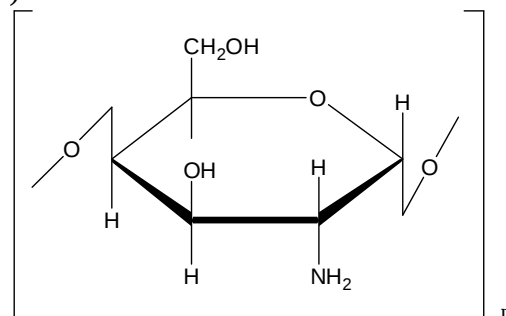


Рис. 3. Структура чередующегося составного звена хитозана.

Кинетические кривые сорбции сапонина из раствора получали, используя метод ограниченного объема [7]. Навеску сорбента массой 3,0 г заливали 1,0 дм³

раствора сапонины с концентрациями 0.2-1.0 ммоль/дм³. На анализ отбирали по 4.0 см³ раствора через каждые 10-20 минут от момента начала опыта.

Уменьшение объема исследуемого раствора составило не более 3.1%. Отобранные аликвоты анализировали на содержание сапонины методом УФ-спектрофотометрии по калибровочным функциям: $D=6.01C-0.02$ при $\lambda=227$ нм, $D=2.19C-0.05$ при $\lambda=287$ нм в диапазоне концентраций $1.3 \cdot 10^{-5}$ - $1.1 \cdot 10^{-4}$ ммоль/см³ (ошибка анализа 4.3%) и $5.4 \cdot 10^{-5}$ - $2.7 \cdot 10^{-4}$ ммоль/см³ соответственно (ошибка анализа 5.8%). Процесс считался завершенным, если с течением времени содержание вещества в растворе не изменялось.

Для определения влажности хитозана до и после сорбции использовали метод гравиметрии (ошибка 4.1%). [7]. Показатель кислотности среды раствора сапонины в ходе сорбции хитозаном измеряли потенциометрически с помощью иономера И-500 в промежутки времени, в которых производился отбор проб для определения концентрации сорбированного сапонины (ошибка 4.8 %). ИК-спектры образцов хитозана до и после сорбции сапонины снимали на ИК-спектрометре VERTEX-70 фирмы Bruker. Интерпретацию спектров проводили, используя литературные данные [8].

Обсуждение результатов

Анализ ряда публикаций по сорбции тритерпеновых сапонинов- производных олеаноловой кислоты ионообменными и необменными сорбентами [9-10] позволил выделить оптимальный диапазон концентраций гликозида в растворе для исследования его поглощения хитозаном. На рис. 4 представлена кинетическая кривая сорбции из раствора с концентрацией сапонины $1.0 \cdot 10^{-4}$ ммоль/см³.

Кривая имеет плавно нарастающий характер до 90 минут, затем наблюдается уменьшение сорбционной способности хитозана (минимум в области 90-150 мин); спустя 160 минут кривая выходит на плато и значительных изменений в величине сорбции сапонины хитозаном не наблюдается. На начальном этапе сорбции отмечается незначительное уменьшение значения pH среды раствора сапонины (pH от 6.4 до 5.9), а затем ее увеличение до 6.9 (рис. 5).

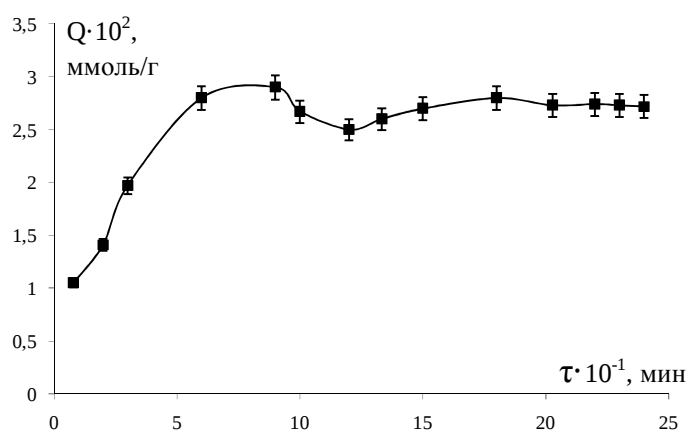


Рис. 4. Кинетическая кривая сорбции сапонины хитозаном, концентрация сапонины – $1.0 \cdot 10^{-4}$ ммоль/см³.

При данных значениях pH сапонин находится в диссоциированной форме, а хитозан представляет собой катионный полиэлектролит (рис. 2), на макромолекулах которого локализованы положительные заряды [11].

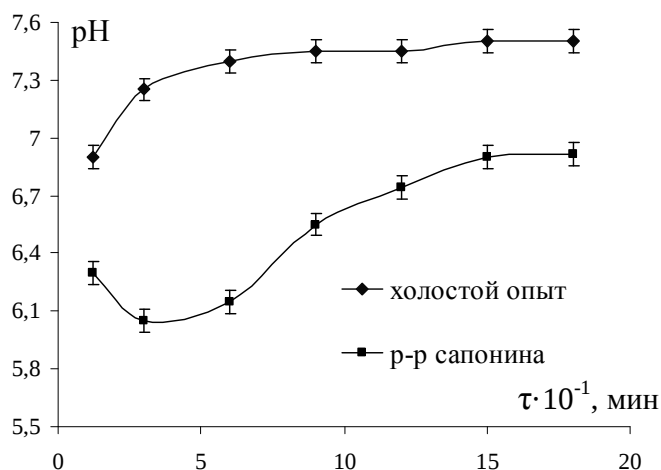
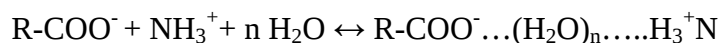


Рис. 5. Изменение pH в ходе сорбции сапонина хитозаном

Таким образом, изменение кислотности среды при поглощении сапонина хитозаном происходит за счет равновесных процессов диссоциации карбоксильной группы глюкуроновой кислоты и протонирования аминогруппы хитозана. Учитывая существование в растворе ионно-молекулярных форм сорбента и сорбата можно предположить, что одним из механизмов удерживания сапонина на хитозане являются электростатическое взаимодействие между протонированной аминогруппой хитозана и карбоанионом глюкуроновой кислоты сапонина по следующей схеме[2]:

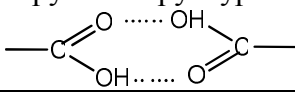


Методом ИК-спектроскопии установлено наличие максимумов (1419,1554, 1616 см⁻¹), характерных для колебаний карбоксильной группы глюкуроновой кислоты в молекулярном и диссоциированном состоянии. Отмечаются максимумы (1033, 1250, 1708-1733 см⁻¹), отнесенные к валентным и деформационным колебаниям эфирных, гидроксильных и альдегидных групп соответственно [8] (табл.2). Полосы поглощения при 979, 1034, 1068, 1155 см⁻¹, отвечают валентным и деформационным колебаниям соответственно C-O-C, OH-групп, C-O, C-H связей в пиранозных циклах структуры хитозана. Максимумы, наблюдающиеся при 1352, 1604 см⁻¹, относятся к симметричным и плоским деформационным колебаниям групп NH₂ и NH₃⁺ соответственно.

Взаимодействие в системе «хитозан-сапонин» с участием COO⁻ - групп глюкуроновой кислоты сапонина и NH₃⁺ групп хитозана подтверждается уменьшением полос поглощения в области 1419-1554 см⁻¹ и при 1519, 1614 см⁻¹, характерных для карбоксильной группы, и максимума при 1604 см⁻¹, отнесенного к колебаниям NH₃⁺ группы. Образование оснований Шиффа, как альтернативный механизм присоединения сапонина к аминогруппе хитозана за счет альдегидной группировки в составе квиллайевой кислоты маловероятно (отсутствие характерных максимумов при 1640-1690 см⁻¹), хотя в публикациях[1-2] формирование подобных структур при сорбции хитозаном рассматривается как вполне возможное.

Большую роль в образовании комплекса «сапонин-хитозан» помимо электростатических сил играют меж- и внутримолекулярные взаимодействия, обусловленные образованием Н-связей, что подтверждается увеличением интенсивности широкой полосы в диапазоне 3100-3400 см⁻¹[2].

Таблица 2. Отнесение полос поглощения в ИК-спектрах сапонины и хитозана до и после сорбции

Волновое число, ν , см^{-1}			Отнесение полос
хитозан	сапонин	«хитозан-сапонин»	
891	-	893	Неплоские деформационные колебания NH_2 -групп хитозана
979 1031 1068	1033	980 1066	Валентные колебания эфирных групп C-O и OH-групп (в пиранозных циклах)
1155	-	1155	Ассиметричные валентные колебания эфирной группы C-O
-	1250	1028	Плоские деформационные колебания OH-групп в структурах 
1286	-	-	Валентные колебания группы C-N
1352	-	1342	Симметричные деформационные колебания группы NH_2
1384	-	1377	Ножничные колебания групп OH, CH_2
-	1419 1554	-	Ассиметричные и симметричные валентные колебания диссоциированной карбоксильной группы
-	1519	-	Ассиметричные и симметричные валентные колебания недиссоциированной карбоксильной группы
1604	-	-	Ассиметричные деформационные колебания NH_3^+ -групп хитозана
-	1614	-	Ассиметричные валентные колебания карбоксильной диссоциированной группы, колебания связи C=C в системе конденсированных колец
-	1708-1733	-	Ассиметричные и симметричные валентные колебания сложной эфирной и альдегидной группы
3200-3400	3220-3450	3226-3400	Меж- и внутримолекулярная водородная связь

Внутримолекулярные водородные связи в хитозане замещаются на межмолекулярные взаимодействия «хитозан-сапонин» с участием гидрофильной части – цепочки углеводов гликозида как в диссоциированной, так и в молекулярной форме. Авторы работы [12], исследуя влияние цитотоксичности комплекса «сапонин-хитозан» на колонии раковых клеток, считают возможным образование H-связи между NH_2 -группой молекулы хитозана и OH-группой агликона сапонины семейства *Sapindus emarginatus*. При этом цепочка углеводов молекулы рассматриваемого [12] сапонины остается свободной и стерически не препятствует образованию водородной связи с агликоном. Единственная OH-группа агликона молекулы сапонины *Quillaja Saponaria Molina* –квиллаевой кислоты «заслонена» углеводными циклами (рис.1) и принимает участие в образовании преимущественно

внутримолекулярной Н-связи с ОН-группами сахаров. Таким образом, структурно взаимодействие сапонины с хитозаном можно представить следующей схемой:

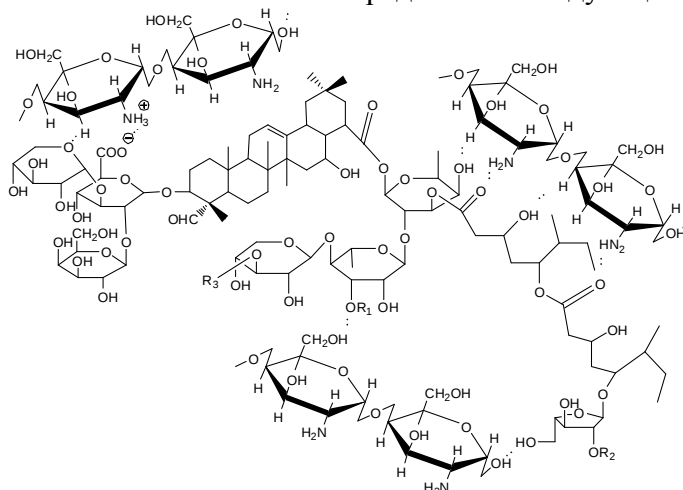


Рис. 6. Схема взаимодействия «сапонин *Quillaja Saponaria Molina*-хитозан»

Звенья полимерной цепочки хитозана «оказывают» молекулу сапонины, образуя за счет электростатического взаимодействия и Н-связи полиэлектролитный комплекс сложной структуры. Причем с течением времени доля электростатического взаимодействия уменьшается, а межмолекулярного – возрастает в результате экранирования карбоксильных групп, а также влияния стерического фактора. Можно предположить, что молекулы хитозана взаимодействуют с сапонином таким способом, при котором аминогруппы хитозана не только нейтрализуют карбоксильные группы глюкуроновой кислоты сапонины, но и создают специфическое распределение положительно заряженных аминогрупп вблизи поверхности молекулы сапонины. При этом молекулы хитозана выполняют две функции: роль «сшивки», обеспечивающую плотную упаковку молекул сапонины и роль «среды», влияющей на характер и эффективность взаимодействия между соседними молекулами сапонины. Следовательно, существенный вклад в процесс взаимодействия хитозана с сапонином вносит конформация углеводной цепи молекулы хитозана, а также поверхностная активность сапонины [13] (рис.7).

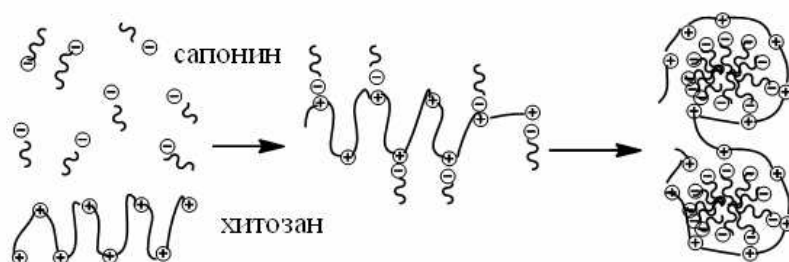


Рис. 7. Предполагаемая схема образования комплекса «хитозан-сапонин»

Процесс формирования комплекса «сапонин-хитозан» (рис.7) является кооперативным, что обусловлено определяющей ролью гидрофобных взаимодействий между молекулами сапонины (системой конденсированных колец квиллайевой кислоты), образующих агрегаты, связанные с макромолекулярной цепью хитозана. Вероятно, что число молекул в мицелле, а также критическая концентрация их агрегации в фазе хитозана могут значительно отличаться от аналогичных показателей в водном растворе [6].

На представленных кинетических кривых сорбции из растворов с концентрацией сапонины $2.7 \cdot 10^{-4}$ – $1.0 \cdot 10^{-3}$ ммоль/см³ (выше ККМ) наблюдаются минимумы различной амплитуды (рис.8). По-видимому, увеличение содержания сапонины в растворе приводит к возрастанию разницы концентраций его на поверхности структуры хитозана и в растворе. Под влиянием градиента концентраций молекулы сапонины диффундируют в фазу хитозана. Когда концентрация сапонины в фазе хитозана оказывается значительно больше концентрации в растворе, увеличивается поток сапонины из сорбента обратно в раствор. Десорбция сапонины возможна также вследствие структурной перегруппировки молекул сапонины в фазе хитозана в свете предложенного выше механизма образования комплекса «сапонин-хитозан». Затем эти процессы уравнивают друг друга, наступает динамическое равновесие концентрации сапонины в системе «раствор-сорбент», кривые сорбции выходят на плато.

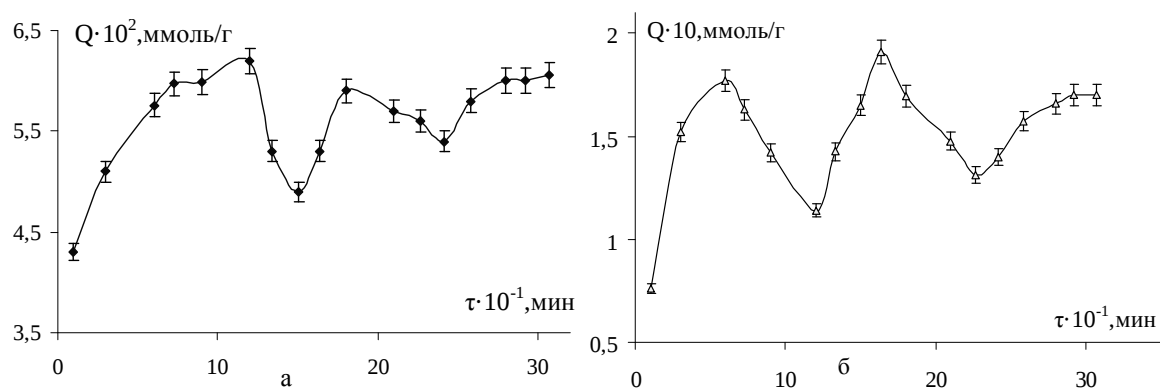


Рис. 8. Кинетические кривые сорбции сапонины хитозаном, концентрация сапонины: а – $2.7 \cdot 10^{-4}$ ммоль/см³, б – $1.0 \cdot 10^{-3}$ ммоль/см³

При увеличении концентрации раствора сапонины первый минимум на начальном участке кинетической кривой сдвигается в сторону меньших времен, т.е. процесс удаления необменно сорбированного гликозида с хитозана ускоряется, что является вполне очевидным. Количество десорбированного сапонины зависит от его содержания в растворе: при $c = 1.0 \cdot 10^{-4}$ ммоль/см³ величина сорбционного параметра составляет менее 0.005 ммоль/г (рис.4), при $c = 1.0 \cdot 10^{-3}$ ммоль/см³ – увеличивается в 10 раз и составляет 0.05 ммоль/г (рис.8), т.е., чем больше концентрация сапонины в контактирующем с хитозаном растворе, тем более интенсивнее максимумы на кинетической кривой.

Многочисленные акты сорбции-десорбции наблюдались авторами работы [14], посвященной анализу противогрибкового действия сапонинов семейства *Phytolacca dioica* L., сорбированных на хитозане. При этом не указывается природа межмолекулярных связей, а подобное явление объясняется двумя параллельно протекающими процессами: аккумуляция сапонины на поверхности хитозана и выход (десорбция) сапонины из зерен хитозана. Подобное явление описано также в работе [15], посвященной кинетике сорбции аминокислот катионитом КУ-2-8.

Повышение концентрации ($C = 2.7 \cdot 10^{-4}$ – $1.0 \cdot 10^{-3}$ ммоль/см³) сапонины до значений ККМ (критической концентрации мицеллообразования) приводит к значительному увеличению количества сорбированных молекул за счет образования Н-связей между молекулой сапонины и элементарными звеньями хитозана, а также дополнительной ассоциацией в адсорбционном слое [17-18].

Определяющую роль в процессе сорбции, особенно поверхностно-активных веществ, играют молекулы воды, что отражается в изменении хода кривых дегидратации сорбента и сорбции сапони́на (рис.9).

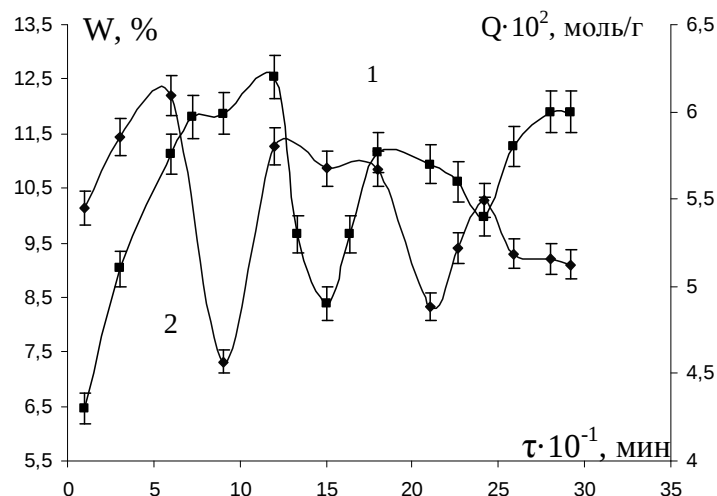


Рис. 9. Кинетические кривые 1-сорбции сапони́на, 2-изменения гидратационных характеристик хитозана, W,%, концентрация сапони́на $2.7 \cdot 10^{-4}$ ммоль/см³.

Одновременный рост величины гидратации и сорбционного параметра на начальном участке кинетических кривых обусловлен гидратацией хитозана за счет гидрофильных групп сапони́на, несущих в фазу хитозана молекулы воды. Затем молекулы сапони́на «выталкивают» молекулы воды из сорбента, а спустя некоторое время происходит обратный процесс. Таким образом, сорбция сапони́на приводит к дегидратации хитозана, а процесс удаления гликозида из сорбента связан с его набуханием, так что оба процесса протекают последовательно и определяют динамический характер сорбции сапони́на на хитозане[16].

Заключение

Таким образом, сорбция сапони́на *Quillaja Saponaria Molina* представляет собой сложный многоступенчатый процесс, включающий электростатические взаимодействия между положительно заряженными протонированными аминогруппами хитозана и карбоанионом глюкуроновой кислоты сапони́на, образование меж- и внутримолекулярных Н-связей, а также явления ассоциации молекул гликозида в фазе хитозана.

Список литературы

1. Кузнецов В.А., Сливкин А.И., Лапенко В.Л. и др. Хитозан и дезоксирахмал в качестве полимерных матриц для иммобилизации биологически активных компонентов // Вестник МИТХТ. 2009.Т.4.№3. С.97-102.
2. Иощенко Ю.П., Кондруцкий Д.А., Каблов В.Ф. Получение и свойства полимолекулярных комплексов хитозана с биоразлагаемыми полимерами // Вестник МИТХТ. 2006. № 5. С.49-53.
3. Guclu-Ustundag O., Mazza G., Balsevich J. Saponins: properties, applications and processing // Critical reviews in food science and nutrition. 2007. No 47. pp.231-258.

4. Rodríguez-Díaza M., Delporte C., Cartagena C. et al. Topical anti-inflammatory activity of quillaic acid from *Quillaja saponaria* Mol. and some derivatives // *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2011. No 63. pp. 718-724.
5. Николаев В.Г., Михайловский С.В., Гурина Н.М. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия // *Эфферентная терапия*. 2005. №4. С.3-17.
6. Mitra S., Dunga S.R. Micellar Properties of Quillaja Saponin. 1. Effects of Temperature, Salt, and pH on Solution Properties // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1997. No 45. pp. 1587-1595.
7. Селеменев В.Ф., Славинская Г.В., Хохлов В.Ю. и др. Практикум по ионному обмену. Воронеж: Изд-во Воронеж.ун-та. 1999. 173 с.
8. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений : Практическое руководство. Под ред. А.А. Мальцева. М. Мир. 1965. 216 с.
9. Мироненко Н.В., Брежнева Т.А., Михина И.А. и др. Кинетика сорбции сапонина и олеаноловой кислоты на анионите АВ-17-2П // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2008. Т.8. вып. 3. С. 513-520.
10. Мироненко Н.В., Брежнева Т.А., Селеменев В.Ф. Кинетика сорбции тритерпенового сапонина сверхсшитым полистиролом // *Журнал физической химии*. 2013. Т.87. No. 3. С.387-390.
11. Плиско Е.А., Нудьга Л.А., Данилов С.Н. Хитин и его химические превращения // *Успехи химии*. 1977. Т. 46. вып.8. С. 1470-1487.
12. Sanoj Rejinold N., Muthunarayanan M., Muthuchelian K., et al. Saponin-loaded chitosan nanoparticles and their cytotoxicity to cancer cell lines in vitro // *Carbohydrate Polymers*. 2011. V. 84. pp. 407-416.
13. Хитин и хитозан: получение, свойства и применение Под ред. К.Г.Скрябина, Г.А. Вихорева, В.П. Варламова. М. Наука. 2002. 368 с.
14. Mohy Eldin M.S., Hassan E.A., El-Zatahry A.A. Chitosan Hydrogel Beads Containing Saponin as a Matrix for a Significant Molluscicidal Activity // *Al-Azhar Bulletin of Science*. 2004. V. 15. No 2. pp. 95-106.
15. Карпов С.И., Матвеева М.В., Селеменев В.Ф. Кинетика поглощения аминокислот гелевым катионитом КУ-2-8 // *Журнал физической химии*. 2001. Т. 75. № 2. С. 323-328.
16. Леваньков С.В., Якуш Е.В. Адсорбционные свойства хитозана по отношению к белковым веществам // *Известия Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного центра*. 2001. Т. 129. С.121-128.
17. Куролап Н.С., Измайлова Д.Р., Касьянова Н.И. и др. Исследование процесса сорбции и десорбции неионогенных ПАВ катионитами различного типа // *«Теория и практика сорбционных процессов»*. 1982. вып. 15. С.29-33.
18. Брежнева Т.А., Селеменев В.Ф., Сафонова Е.Ф. и др. Сорбционные и гидратационные взаимодействия в системе сапонин-неионогенный сорбент // *Журнал физической химии*. 2001. Т. 75. № 12. С. 2217-2221.

References

1. Kuznecov V.A., Slivkin A.I., Lapenko V.L. et al. Hitozan i dezoksikrahmal v kachestvepolimernyhmatricdljaimmobilizacii biologicheskiiaktivnyhkomponentov, *Vestnik MITHT*, 2009, V. 4, No 3, pp. 97-102.
2. Ioshhenko Ju.P., Kondruckij D.A., Kablov V.F. Poluchenie i svoystva polimolekuljarnyh kompleksov hitozana s biorazlagaemymi polimerami, *Vestnik MITHT*, 2006, No 5, pp. 49-53.
3. Guclu-Ustundag O., Mazza G., Balsevich J. Saponins: properties, applications and processing, *Critical reviews in food science and nutrition*, 2007, No 47, pp. 231-258.
4. Rodríguez-Díaza M., Delporte C., Cartagena C. et al. Topical anti-inflammatory activity of quillaic acid from *Quillaja saponaria* Mol. and some derivatives, *Journal of pharmacy and pharmacology*, 2011, No 63, pp. 718-724.
5. Nikolaev V.G., Mihajlovskij S.V., Gurina N.M. Sovremennye enterosorbenty imehanizmy ih dejstvija, *Jefferentnaja terapija*, 2005, No 4. pp. 3-17.

6. Mitra S., Dunga S. R. Micellar Properties of Quillaja Saponin. 1. Effects of Temperature, Salt, and pH on Solution Properties, *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 1997, No 45, pp. 1587-1595.
7. Selemenев V.F., Slavinskaja G.V., Hohlov V.Ju. et al. Praktikum po ionnomu obmenu. Voronezh: Izd-vo Voronezh. un-ta, 1999, 173 p.
8. K. Nakanisi Infrakrasnye spektry i stroenie organicheskikh soedinenij :Prakticheskoe rukovodstvo, Pod red. A.A. Mal'ceva, M., Mir, 1965, 216 p.
9. Mironenko N.V., Brezhneva T.A., Mihina I.A. et al. Kinetika sorbcii saponina i oleanolovoj kisloty na anionite AV-17-2P, Sorbcionnye i hromatograficheskie processy, 2008, V. 8, No.3, pp. 513-520.
10. Mironenko N.V., Brezhneva T.A., Selemenев V.F. Kinetika sorbcii triterpenovogo saponina sverhshchitym polistirolom, *Zhurnal fizicheskoy himii*, 2013, T. 87, No. 3, pp.387-390.
11. Plisko E.A., Nud'ga L.A., Danilov S.N. Hitini ego himicheskie prevrashhenija, *Uspehi himii*, 1977, V. 46, No 8, pp. 1470-1487.
12. SanoyRejinold N., Muthunarayanan M., Muthuchelian K. et al. Saponin-loaded chitosan nanoparticles and their cytotoxicity to cancer cell lines in vitro, *Carbohydrate Polymers*, 2011, V. 84, pp. 407-416.
13. Hitinihitozan: poluchenie, svoystva i primenenie Pod red. K.G.Skrjabina, G.A. Vihorevoj, V.P. Varlamova. M. Nauka, 2002, 368 p.
14. MohyEldin M.S., Hassan E.A., El-Zatahry A.A Chitosan Hydrogel Beads Containing Saponin as a Matrix for a Significant Molluscicidal Activity, *Al-Azhar Bulletin of Science*, 2004, V. 15, No 2, pp. 95-106.
15. Karpov S.I., Matveeva M.V., Selemenев V.F. Kinetika pogloshhenij aaminokislot gelevym kationitom KU-2-8, *Zhurnal fizicheskoy himii*, 2001, V. 75, No 2, pp. 323-328.
16. Levan'kov S.V., Jakush E.V. Adsorbcionnye svoystva hitozana po otnosheniju k belkovym veshhestva, *Izvestija Tihookeanskogo nauchno-issledovatel'skogo rybohozajstvennogo centr*, 2001, V. 129, pp. 121-128.
17. Kurolap N.S., Izmajlova D.R., Kas'janova N.I. et al. Issledovanie processa sorbcii i desorbции neionogennyh PAV kationitami razlichnogo tipa, «Teorija i praktika sorbcionnyh processov», 1982, No 15, pp. 29-33.
18. Brezhneva T.A., Selemenев V.F., Safonova E.F. et al. Sorbcionnye i gidratacionnye vzaimodejstvija v sisteme saponin-neionogennyj sorbent, *Zhurnal fizicheskoy himii*, 2001, V. 75, No 12, pp.2217-2221.

Мироненко Наталья Владимировна - к.х.н., ассистент кафедры аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета Воронеж

Брежнева Татьяна Александровна - к.фарм.н, доц. кафедры фармхимии и фармтехнологии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

Шкутина Ирина Викторовна - к.б.н., ст. преподаватель кафедры аналитической химии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии

Селеменев Владимир Федорович - д.х.н., проф., зав. кафедрой аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

Mironenko Natalia V. - assistant of analytical chemistry department of chemical faculty Voronezh State University, Voronezh, natashamir@yandex.ru

Brezhneva Tatiana A. - senior lecturer of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department of pharmaceutical faculty Voronezh State University, Voronezh

Shkutina Irina V. - lecturer of analytical chemistry State chemical- pharmaceutical academy, St. Petersburg

Selemenев Vladimir F. - the professor, head of analytical chemistry department of chemical faculty Voronezh State University, Voronezh