



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.¹¹ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Воронеж²Санкт-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, Selemenev 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.

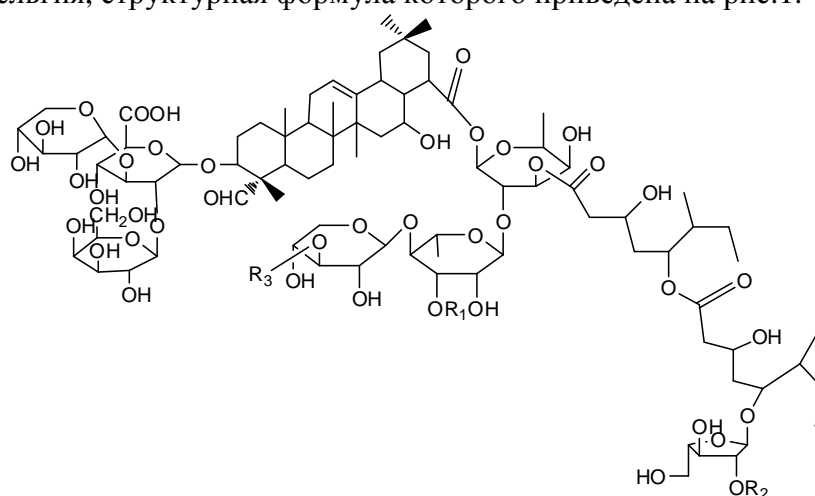


Рис. 1. Структурная формула индивидуального сапонины *Quillaja saponaria Molina* (R_1 - $C_9H_{12}O_9$, R_2 - $C_6H_{12}O_5$, R_3 - $C_5H_{10}O_5$ (апиоза))

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).

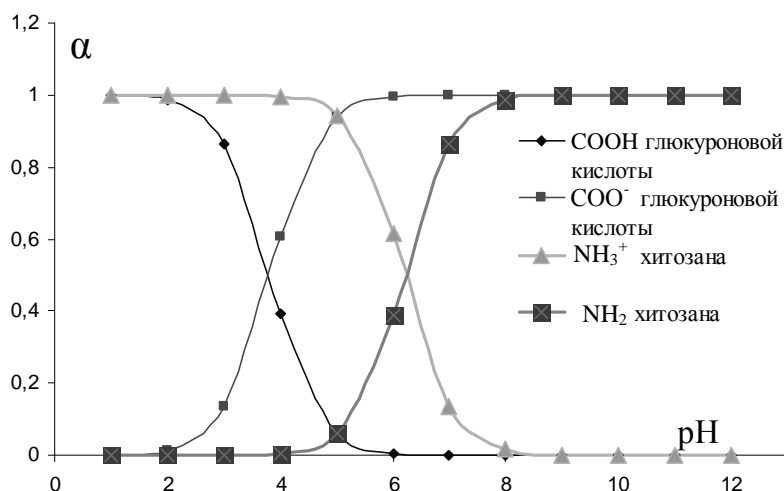


Рис. 2. Диаграмма состояния сапонина *Quillaja saponaria* Molina и хитозана

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-дезоксид-β-D-глюкопиранозы]) 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).

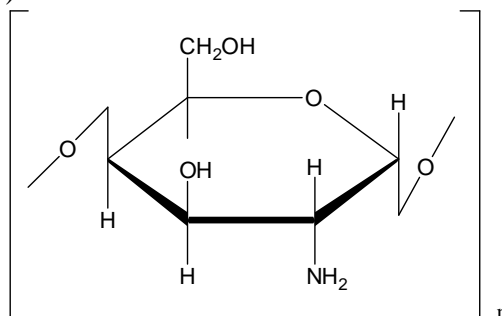


Рис. 3. Структура чередующегося составного звена хитозана.

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 $0.2-1.0 \text{ ммоль/дм}^3$. На анализ отбирали по 4.0 см^3 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 $\lambda=227 \text{ нм}$, $D=2.19C-0.05$ при $\lambda=287 \text{ нм}$ в диапазоне концентраций $1.3 \cdot 10^{-5}-1.1 \cdot 10^{-4} \text{ ммоль/см}^3$ (ошибка анализа 4.3%) и $5.4 \cdot 10^{-5}-2.7 \cdot 10^{-4} \text{ ммоль/см}^3$ 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 $1.0 \cdot 10^{-4} \text{ ммоль/см}^3$.

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).

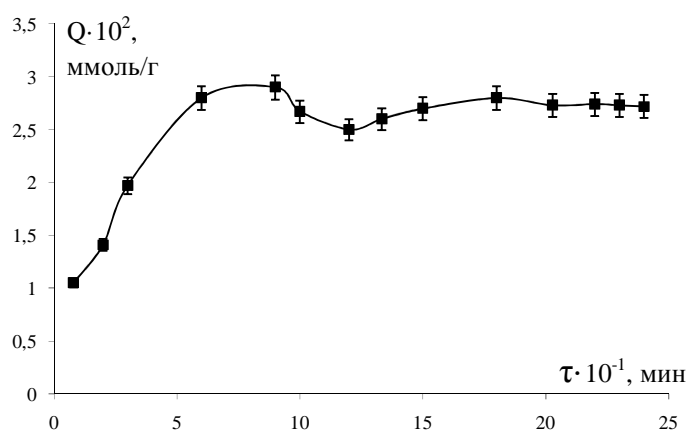


Рис. 4. Кинетическая кривая сорбции сапонины хитозаном, концентрация сапонины – $1.0 \cdot 10^{-4} \text{ ммоль/см}^3$.

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

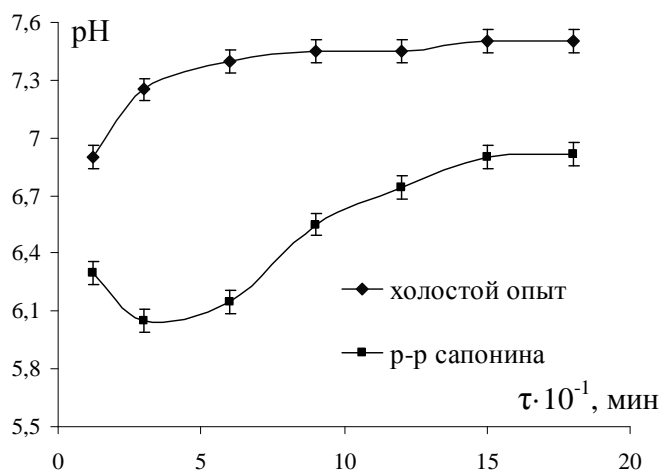
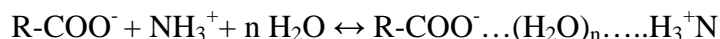


Рис. 5. Изменение pH в ходе сорбции сапонина хитозаном

Таким образом, изменение кислотности среды при поглощении сапонина хитозаном происходит за счет равновесных процессов диссоциации карбоксильной группы глюконовой 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 глюконовой кислоты сапонина по следующей схеме[2]:

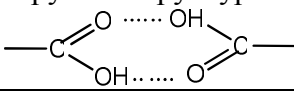


Методом ИК-спектроскопии установлено наличие максимумов (1419,1554, 1616 см⁻¹), характерных для колебаний карбоксильной группы глюконовой кислоты в молекулярном и диссоциированном состоянии. Отмечаются максимумы (1033, 1250, 1708-1733 см⁻¹), отнесенные к валентным и деформационным колебаниям эфирных, 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 глюконовой 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 H-связей, что подтверждается увеличением интенсивности широкой полосы в диапазоне 3100-3400 см⁻¹[2].

Таблица 2. Отнесение полос поглощения в ИК-спектрах сапонина 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 С-О и ОН-групп (в пиранозных циклах)
1155	-	1155	Ассиметричные валентные колебания эфирной группы С-О
-	1250	1028	Плоские деформационные колебания ОН-групп в структурах 
1286	-	-	Валентные колебания группы С-N
1352	-	1342	Симметричные деформационные колебания группы NH_2
1384	-	1377	Ножничные колебания групп ОН, 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 С=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 Н-связи между NH_2 -группой молекулы хитозана и ОН-группой агликона сапонина семейства *Sapindus emarginatus*. При этом цепочка углеводов молекулы рассматриваемого [12] сапонина остается свободной и стерически не препятствует образованию водородной связи с агликоном. Единственная ОН-группа агликона молекулы сапонина *Quilaja 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:

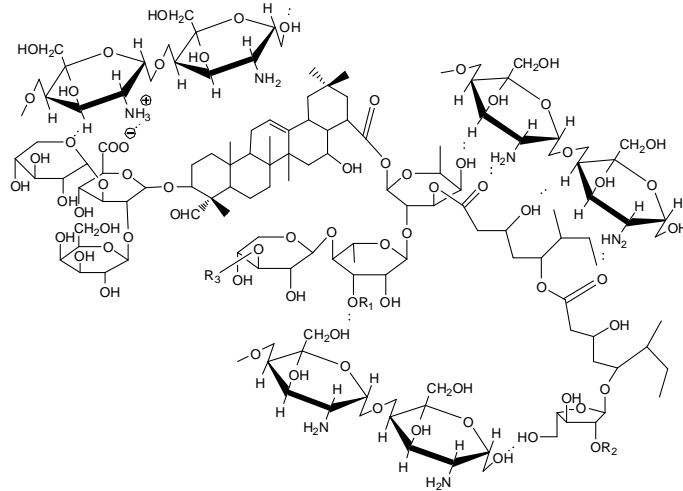


Рис. 6. Схема взаимодействия «сапонин *Quillaja Saponaria Molina*-хитозан»

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).

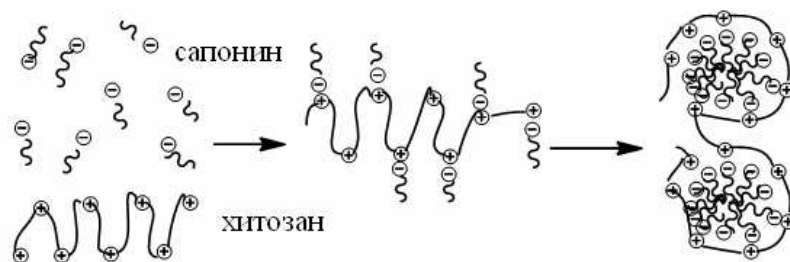


Рис. 7. Предполагаемая схема образования комплекса «хитозан-сапонин»

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.

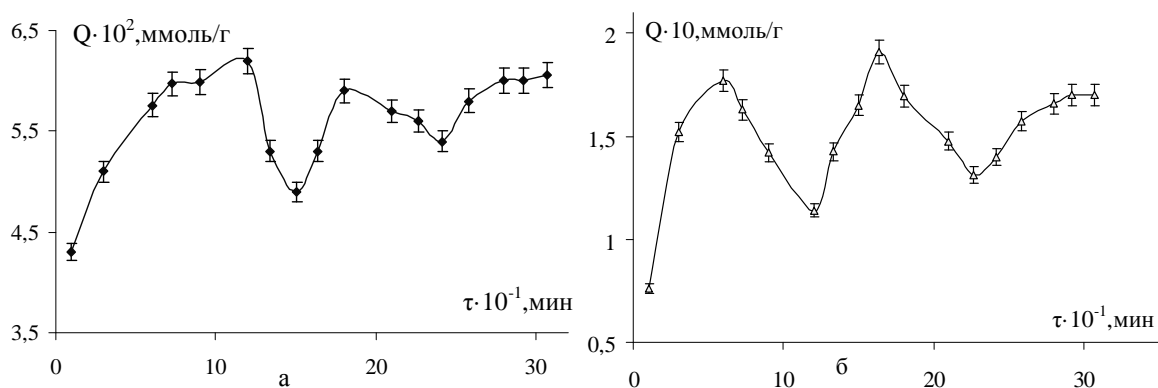


Рис. 8. Кинетические кривые сорбции сапонины хитозаном, концентрация сапонины: а – $2.7 \cdot 10^{-4}$ ммоль/см³, б – $1.0 \cdot 10^{-3}$ ммоль/см³

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).

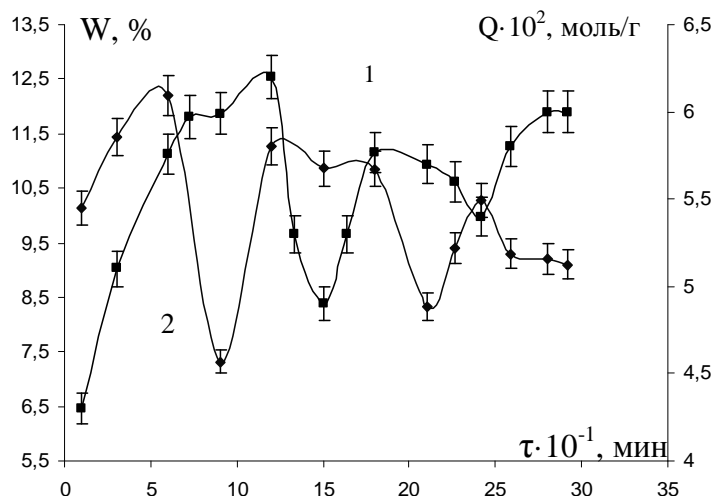


Рис. 9. Кинетические кривые 1-сорбции сапони́на, 2-изменения гидратационных характеристик хитозана, W,%, концентрация сапони́на $2.7 \cdot 10^{-4}$ ммоль/см³.

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 *Quilaja 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 H-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. Иошенко 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 kachestvepolimernyhmatricdljaimobilizacii biologicheskiiaktivnyhkomponentov, Vestnik MITHT, 2009, V. 4, No 3, pp. 97-102.
2. Ioshhenko Ju.P., Kondruckij D.A., Kablov V.F. Poluchenie i svojstva 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. Selemenev 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., Selemenev V.F. Kinetika sorbcii triterpenovogo saponina sverhshhitym polistiroлом, *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. SanojRejinold N., Muthunayanan 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, svojstva 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., Selemenev 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 svojstva 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 desorbtcii neionogennyh PAV kationitami razlichnogo tipa, «Teorija i praktika sorbcionnyh processov», 1982, No 15, pp. 29-33.
18. Brezhneva T.A., Selemenev 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

Семенов 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

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