

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал
Периодичность 6 номеров в год
3 май-июнь 2016

Свидетельство регистрации СМИ: ПИ № ФС 77 – 53041 от 04.03.2013

Главный редактор

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (г. Волгоград)

Заместители главного редактора

Аджиенко В.Л. доктор медицинских наук (г. Пятигорск)

Коновалов Д.А. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Редакционная коллегия

Андреева И.Н. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Бубенчикова В.Н. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Курск)

Вавер И. PhD, профессор (г. Варшава)

Воронков А.В. доктор медицинских наук (г. Пятигорск)

Велиева М.Н. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Баку)

Ганичева Л.М. доктор фармацевтических наук (г. Волгоград)

Гацан В.В. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук (г. Москва)

Каухова И.Е. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Санкт-Петербург)

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Самара)

Лазарян Д.С. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Оганесян Э.Т. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор (г. Волгоград)

Петров А.Ю. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Екатеринбург)

Погорелый В.Е. доктор биологических наук, профессор (г. Пятигорск)

Погребняк А.В. доктор химических наук, доцент (г. Пятигорск)

Попова О.И. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Степанова Э.Ф. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Сысуев Б.Б. доктор фармацевтических наук, доцент (г. Волгоград)

Тюренков И.Н. член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор (г. Волгоград)

Хаджиева З.Д. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Черников М.В. доктор медицинских наук (г. Пятигорск)

Шевченко А.М. доктор фармацевтических наук, профессор (г. Пятигорск)

Ответственный секретарь

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук (г. Пятигорск)

Адрес редакции: 357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11.

Пятигорский медико-фармацевтический институт –

филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России

Телефон: (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru; rio.pmf@gmail.com

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз.

Журнал зарегистрирован в РИНЦ, RNMJ, РГБ, ВИНТИ, КиберЛенинка, Соционет, Ulrichsweb, Google scholar, Open Archives, Research Bible, Base, Road, AcademicKeys

Отпечатано в ООО «Рекламно-информационное агентство на Кавминводах»

357500, Ставропольский край, г. Пятигорск, ул. Февральская, 54

© ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России, 2016

© Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, 2016

© Авторы, 2016

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Periodicity is 6 issues a year

3 may-june 2016

The mass media registration certificate: *III* № *ΦC* 77 – 53041 from 04.03.2013

Editor in chief

V.I. Petrov Academician, Doctor of Medical Science, Professor (Volgograd)

Deputy editors in chief

V.L. Adzhienko Doctor of Medical Science (Pyatigorsk)

D.A. Konovalov Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Pyatigorsk)

Editorial board

I.N. Andreeva Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Pyatigorsk)

V.N. Bubenchikova Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Kursk)

I. Wawer PhD, Professor (Warsaw)

A.V. Voronkov Doctor of Medical Science (Pyatigorsk)

M.N. Velieva Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Baku)

L.M. Ganicheva Doctor of Pharmaceutical Science (Volgograd)

V.V. Gatsan Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Pyatigorsk)

I.N. Zilfikarov Professor of RAS, Doctor of Pharmaceutical Science (Moscow)

I.E. Kaukhova Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Saint Petersburg)

V.A. Kurkin Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Samara)

D.S. Lazaryan Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Pyatigorsk)

E.T. Oganessian Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Pyatigorsk)

A.A. Ozerov Doctor of Chemical Science, Professor (Volgograd)

A.Y. Petrov Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Yekaterinburg)

V.E. Pogorelyi Doctor of Biological Science, Professor (Pyatigorsk)

A.V. Pogrebnyak Doctor of Chemical Science, Associate Professor (Pyatigorsk)

O.I. Popova Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Pyatigorsk)

E.F. Stepanova Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Pyatigorsk)

B.B. Sysuev Doctor of Pharmaceutical Science, Associate Professor (Volgograd)

I.N. Tyurenkov Corresponding member of RAS, Ph.D., Professor (Volgograd)

Z.D. Hadzhieva Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Pyatigorsk)

M.V. Chernikov Doctor of Medical Science (Pyatigorsk)

A.M. Shevchenko Doctor of Pharmaceutical Science, Professor (Pyatigorsk)

Executive editor

K.N. Koryanova Candidate of Pharmaceutical Sciences (Pyatigorsk)

Editors office address: 357532, Pyatigorsk, Kalinina, 11.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

Phone number: (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru; rio.pmfi@gmail.com

Union catalogue. Russian Press/ Newspapers and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation.

The journal is registered in Russian Science Citation Index, RNMJ, RSL, ARISTI, CyberLeninka, Socionet, Google scholar, Open Archives, Research Bible, Base, Road, AcademicKeys.

Printed in open company “Advertising and information Agency on the Caucasian mineral waters”

357500, Stavropol territory, Pyatigorsk, St. February, 54

© Volgograd State Medical University

of Russian Ministry of Health, 2016

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2016

© Authors, 2016

ISSN 2307-9266

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Обзоры, лекции Reviews, lectures

<i>Евсеева С.Б., Сысуюев Б.Б.</i> ЭКСТРАКТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ КАК КОМПОНЕНТЫ КОСМЕТИЧЕСКИХ И НАРУЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: АССОРТИМЕНТ ПРОДУКЦИИ, ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ (ОБЗОР).....	<i>Evseeva S.B., Sysuev B.B.</i> PLANT RAW MATERIAL EXTRACTS AS COMPONENTS OF COSMETIC PRODUCTS AND FORMULATIONS FOR TOPICAL ADMINISTRATION: THE PRODUCT RANGE, THE PRODUCTION CHARACTERISTICS (REVIEW)	4	4
<i>М.Е. Ким, К.Б. Мурзагулова, Э.Ф. Степанова</i> ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ: АССОРТИМЕНТ, ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА, ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ.....	<i>M.E. Kim, K.B. Murzagulova, E.F. Stepanova</i> ANTITUBERCULOSIS DRUG DOSAGE FORMS: RANGE, KEY BENEFITS AND PROSPECTS OF TECHNOLOGICAL IMPROVEMENT	38	38

Фармакогнозия, ботаника Pharmacognosy, Botany

<i>Е.Г. Санникова, О.И. Попова, О.О. Фролова,</i> <i>А.Ю. Айрапетова</i> ИЗУЧЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ИВЫ ТРЕХТЫЧИНКОВОЙ (<i>SALIX TRIANDRAL.</i>), ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ.....	<i>E.G. Sannikova, O.I. Popova, O.O. Frolova,</i> <i>A.Y. Ayrapetova</i> STUDY FOR FLAVONIDS OF <i>SALIX TRIANDRAL.</i> , WHICH GROWS IN THE NORTH CAUCASUS.....	56	56
--	---	----	----

Фармакология и клиническая фармакология Pharmacology and Clinical Pharmacology

<i>Ф.В. Гладких, Н.Г. Степаниук, С.В. Вернигородский</i> ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА КРЫС НА МОДЕЛИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, ЛЕЧЕННОГО ИБУПРОФЕНОМ И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ С ВИНБОРОНОМ.....	<i>F.V. Hladkykh, N.H. Stepaniuk, S.V. Vernihorodskiy</i> THE STUDY OF CELL HOMEOSTASIS STATE OF THE GASTRIC MUCOSA OF RATS ON MODEL OF RHEUMATOID ARTHRITIS, TREATMENT WITH IBUPROFEN AND ITS COMBINATION WITH VINBORON	68	68
--	--	----	----

История фармации и фармакологии History of Pharmacy and Pharmacology

<i>К.С. Гузев</i> ГАЛЕН И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ.....	<i>K.S. Guzev</i> GALEN AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY	84	84
--	---	----	----

УДК 615.451.16:581.6 (048)

**ЭКСТРАКТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ КАК КОМПОНЕНТЫ
КОСМЕТИЧЕСКИХ И НАРУЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:
АССОРТИМЕНТ ПРОДУКЦИИ, ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ (ОБЗОР)**

¹Евсеева С.Б., ^{2,3}Сысуюев Б.Б.

¹ООО «Бивитекс», г. Нальчик, Россия

²Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия

³Волгоградский научный медицинский центр, г. Волгоград, Россия

**PLANT RAW MATERIAL EXTRACTS AS COMPONENTS
OF COSMETIC PRODUCTS AND FORMULATIONS FOR TOPICAL
ADMINISTRATION: THE PRODUCT RANGE,
THE PRODUCTION CHARACTERISTICS (REVIEW)**

¹Evseeva S.B., ^{2,3}Sysuev B.B.

¹«Bivitex», Nalchik, Russian Federation

²The Volgograd State Medical University of Public Health Ministry
of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

³State Budgetary Institution «Volgograd medical research center»,
Volgograd, Russian Federation
E-mail: sbevseeva@yandex.ru

В современной фармацевтической практике экстракты используются как самостоятельное косметическое средство и как полупродукт для получения наружных лекарственных (мазей, гелей, линиментов) и косметических форм.

Цель данной работы: анализ научной и технической информации, касающейся особенностей использования растительных экстрактов в наружных лекарственных и косметических средствах.

Методы. Для выявления современного ассортимента экстрактов, предлагаемых для использования в средствах для наружного применения, проведен анализ предложений российских и зарубежных производителей, представленных на их официальных сайтах и электронных торговых площадках. Специфика экстракции биологически активных веществ растений различными растворителями

In contemporary pharmaceutical practice extracts are used as a separate cosmetic product and as an intermediate for external medicinal forms (ointments, gels, liniments) and cosmetic forms. Their range is highly diverse.

The aim is an overview of the scientific and technical information concerning plant raw materials extracts using in the external drug and cosmetic products.

Methods. To describe the range of extracts proposed for external use the analysis of the proposals of Russian and foreign producers submitted their official websites and online trading platforms was used. The specificity of extraction of biologically active substances of plant extracting agents:

описана на основании доступных источников научной литературы (eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca, Google Books).

Результаты. Выявлены в ассортименте аптек наружные лекарственные и косметические средства на основе экстрактов растительного сырья. Установлено, что с позиций используемого экстрагента промышленный ассортимент экстрактов представлен гидрофильными экстрактами, такими как гликолевые (пропиленгликоль, глицерин), водные, спиртовые экстракты; липофильными (масляными, CO₂-экстрактами), а также двухфазными (каприл/капрат триглицериды/вода экстракты). В литературе описаны основные особенности, достоинства и недостатки, экстрагентов, применяемых для получения этой категории экстрактов, обусловлены спецификой использования в составе косметических средств (в т.ч. действием на кожу), селективностью в отношении определенных групп биологически активных веществ растений, микробиологической чистотой. Выявлено, что в литературе имеются данные исследований по изучению перспективы использования компонентов косметических средств – силиконов, каприл/каприновых триглицеридов, изопропилмиристата как экстрагентов. Установлено, что способы экстрагирования, используемые в промышленности для получения косметических экстрактов – классические (мацерация, перколяция), и интенсифицированные (электроимпульсная плазменно-динамическая экстракция, вакуумная циркуляционная экстракция, CO₂ сверхкритическая экстракция).

Заключение: ассортимент экстрактов для использования в наружных средствах весьма разнообразен и характеризуется применением различных экстрагентов, в т.ч. и выполняющих функцию вспомогательных веществ в составе косметических средств, а также различных способов экстракции.

water, ethyl alcohol, glycols, vegetable oils, carbon dioxide used to obtain extracts was described on the basis of available scientific literature (eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca, Google Books).

Results. Examples of external drugs and cosmetic products based on plant raw materials extracts from a range of pharmaceutical organizations are given. It was found that from the extracting solvent used the range is presented by hydrophilic, such as glycol (propylene glycol, glycerin), water, alcoholic extracts; lipophilic (oil, CO₂-extracts), and two-phase (caprylic/caprate triglyceride/water extracts). The main features of the extracting solvent used for this category of extracts: the specifics of the use in cosmetics (the skin specific effect), in particular selectivity to groups of biologically active plant substances, microbiological purity, are noted. Results of research data on the study of the prospects for the use of cosmetic ingredients – silicones, caprylic/capric triglyceride, isopropyl myristate both solvents. The extraction techniques: classical (maceration, percolation) and intensified (electro-plasma dynamic extraction, vacuum extraction circulation, CO₂ supercritical extraction) used in industry to produce cosmetic extracts are described.

Conclusion: in this way, the range of extracts for use in exterior cosmetics is very diverse and is characterized by the use of different solvents, performing the function of the components in cosmetics, and extraction methods.

Keywords: external drugs and cosmetics, extracts, plant raw materials, botanical

Ключевые слова: наружные лекарственные средства, косметические средства, экстракты, биологически активные вещества, растительное сырье, гликоли, CO₂-экстракты, растительные масла

Экстракты растительного сырья – традиционный источник биологически активных веществ (БАВ), используемых наружно как для профилактики, так и для лечения различных заболеваний, в том числе кожи, а также для косметического ухода. В современной фармацевтической практике экстракты используются как самостоятельное косметическое средство, так и как полупродукт для получения наружных лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов) и косметических форм.

Целью данной работы явился анализ научной и технической информации, касающейся специфики ассортимента, особенностей технологии растительных экстрактов предназначенных для использования в наружных лекарственных и косметических средствах.

Методы. Для выявления современного ассортимента экстрактов, предлагаемых для использования в средствах для наружного применения, проведен анализ предложений российских и зарубежных производителей, представленных на их официальных сайтах и электронных торговых площадках. Специфика экстракции биологически активных веществ растений различными растворителями описана на основании доступных источников научной литературы (eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca, Google Books).

Результаты и обсуждение. Как показал анализ ассортимента интернет-аптек, ассортимент лекарственных и косметических средств с растительными экстрактами весьма разнообразен. В таблице 1 представлены наружные лекарственные средства и лечебная косметика с экстрактами растительного сырья [1, 2, 3, 4].

extracts, biological active substances, glycols, CO₂-extracts

Plant raw materials extracts are the traditional source of biologically active substances, used topically for prevention and treatment of various diseases in particular of the skin, and for cosmetic skin care. Nowadays in pharmaceutical practice extracts are used as cosmetic products, and semi product for making formulations for topical administration (ointments, gels, liniments) and cosmetics.

The aim is an overview of the scientific and technical information concerning materials relating to the specifics of the range and the technology of extracts used in the external drug and cosmetic products.

Methods. To describe the range of extracts proposed for external use the analysis of the proposals of Russian and foreign producers submitted their official websites and online trading platforms was used. The specificity of extraction of biologically active substances of plant extracting agents: water, ethyl alcohol, glycols, vegetable oils, carbon dioxide used to obtain extracts was described on the basis of available scientific literature (eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca, Google Books).

Results. An analysis of the range of online pharmacies assortment of medicinal and cosmetic products with plant raw materials extracts is notably diverse. Table 1 presents semisolid formulations for topical administration and cosmetics with extracts of plant raw materials [1, 2, 3, 4].

**Таблица 1 – Наружные лекарственные средства и средства
лечебной косметики с экстрактами растительного сырья**

**Table 1 – The semisolid formulations for topical administration and cosmetics
with plant raw materials extracts**

Наименование, производитель, страна / Product, manufacturer, country	Действующие компоненты / Active components	Фармакологическое действие / Pharmacological activity
Гербион эскулюс гель для наружного применения, KRKA (Словения) / Herbion aesculus gel for external use, KRKA (Slovenia)	Каштана конского семян экстракт жидкий (стандартизированный по эсцину), донника травы экстракт жидкий (1:1) / Meliloti herbae extract + Aesculo hippocastano semenis extract (1:1)	Венотонизирующее / Venotonic
Гинкор гель, «Beaufour Ip- sen International» (Франция) / Ginkor gel, «Beaufour Ipsen International» (France)	Гинкго билоба экстракт / Ginkgo biloba extract	Венотонизирующее / Venotonic
Эгаллохит гель, «ИльмиксГрупп» (Россия) / Egallohit gel, «IlmixGroup» (Russia)	Экстракт чая зеленого / Camellia sinensis extract	Ранозаживляющее / Reparative
ВеноКорсет гель, «Эвалар» (Россия) / Venocorset gel, «Evalar» (Russia)	Экстракт красных листьев винограда, экстракт донника / Vitis vinifera red lives extract, Melliloti extract	Улучшающее кровообращение/ Microcirculation improver
Антистакс гель косметический, «Boehringer Ingelheim Pharma» (Германия) / Antistax gel, «Boehringer Ingelheim Pharma» (Germany)	Экстракт красных листьев винограда сухой / Vitis vinifera red lives dry extract	Венотонизирующее противоотечное / Venotonic, anti-oedematous
Др. Тайсс Венен гель, «Dr. Theiss Naturwaren GmbH» (Германия) / Dr. Theiss Venen gel, «Dr. Theiss Naturwaren GmbH» (Germany)	Конского каштана семян экстракт жидкий (1:1) календулы цветков экстракт густой (23-27:1) / Aesculus hippocastanum liquid extract (1:1) Calendula officinalis soft extract (23-27:1)	Противоотечное, венотонизирующее, противовоспалительное / Anti-oedematous venotonic, anti-inflammatory

Наименование, производитель, страна / Product, manufacturer, country	Действующие компоненты / Active components	Фармакологическое действие / Pharmacological activity
Др. Тайсс Арника гель, «Dr. Theiss Naturwaren GmbH» (Германия) / Dr. Theiss Arnica gel, «Dr. Theiss Naturwaren GmbH» (Germany)	Экстракт арники горной / Arnica montana extract	Болеутоляющее, местно-раздражающее, регенерирующее, антибактериальное, противовоспалительное / Analgesic, irritant effect, reparative, antibacterial, anti-inflammatory
Доктор Тайсс Нова фигура гель, «Dr. Theiss Naturwaren GmbH» (Германия) / Dr. Theiss Nova figura gel, «Dr. Theiss Naturwaren GmbH» (Germany)	Экстракт травы плюща / Hedera herb extract	Дерматопротективное / Dermatotropic
Софья (экстракт пиявки) крем для ног венотонизирующий, ООО «Фора-Фарм» (Россия) / Sofia (the leech extract) venotonic foot cream, «Fo-ra-Pharm» (Russia)	Масляные экстракты зародышей пшеницы, ромашки, шиповника, крапивы, лопуха, каштана конского, череды, фукуса; водно-спиртовые экстракты хвоща, лесного ореха, алоэ вера / Oil extracts: triticum germinis, Aesculus, Chamomilla, Rosa, Urtica, Arctium, Calendula, Bidens, Fucus, hydroalcoholic extracts of Equisetum, Corylus avellana, Aloe vera	Улучшение микроциркуляции / Microcirculation improver
Асклезан А гель, ООО «ВИС Косметикс» (Россия) / Asklesan A gel, «VIS Cosmetics» (Russia)	Экстракты орешника, арники, лавра, календулы / The Corylus avellan, Arnica, Laurel, Calendula extracts	Улучшение микроциркуляции, снятие отечности / Microcirculation improver, anti-oedematous
Артроцин крем, ООО «ВИС Косметикс» (Россия) / Artrocin cream, «VIS Cosmetics» (Russia)	Экстракты ивы, хвоща, багульника, крапивы / Salix, Equisetum, Rosemarinus, Urtica extracts	Согревающее / Warming effect
Арника мазь для наружного применения, ЗАО «Мосфарма» (Россия) / Arnica ointment homeopathic for external use, «Mospharma» (Russia)	Арники (Arnica montana) настойка гомеопатическая матричная / Arnica montana tincture homeopathic	Ускоряет рассасывание гематом / Hematomas resorption

Наименование, производитель, страна / Product, manufacturer, country	Действующие компоненты / Active components	Фармакологическое действие / Pharmacological activity
Гамамелис мазь гомеопатическая, ЗАО «МосФарма» (Россия) / Ham- amelis ointment homeopathic, «Mospharma» (Russia)	Hamamelis (гамамелис) настойка разведение D1 / Hamamelis tincture ho- meopathic D1	Венотонизирующее / Venotonic
«Флоцета Беби» гель, «Белупо» (Хорватия) / Floceta gel Baby, «Belupo» (Croatia)	Жидкие экстракты ромашки аптечной, календулы лекарственной, гамамелиса виргинского / Chamomilla, Calendula, Hamamelis liquid extracts	Дерматотропное / Dermatotropic
Лекарь крем-гель с арникой для ног, ООО «ВИС Косметикс» (Россия) / Lecar foot cream-gel with arnica, «VIS Cosmetics» (Russia)	Экстракты арники, прополиса, конского каштана, лавра / Extracts of Arnica, propolis, Aesculus hippocastanum, Laurel	Венотонизирующее, улучшающее кровообращение, противовоспалительное / Venotonic, microcirculation improver, anti-inflammatory
Венозол крем, ООО «ВИС Косметикс» (Россия) / Venosol cream, «VIS Cosmetics» (Russia)	Экстракты листьев красного винограда, коры сосны, иглицы шиповатой, арники, тысячелистника, лещины / Vitis vinifera red lives extract, Pinus bark, Ruscus aculeatus, arnica, achillea, Corylus avellana	Венотонизирующее, противоотечное / Venotonic, anti-oedematous
Гистан крем, ООО «ВИС Косметикс» (Россия) / Histan cream, «VIS Cosmetics» (Russia)	Экстракты почек березы, травы череды, софоры японской / Extracts of Bet- ula buds, Bidens, Sophora japonica	Облегчение симптомов аллергии, успокаивающее, смягчающее действие / Allergies symptoms relieving, calming, soothing effect

Как следует из данных таблицы 1, наружные лекарственные средства и лечебная косметика, содержащие извлечения из растительного сырья, представлены составами венотонизирующего (противоотечного, улучшающего микроциркуляцию) действия, противовоспалительного, ранозаживляющего, согревающего действия.

В таблице 2 представлены примеры косметических средств для повседневного ухода, содержащие экстракты, имеющиеся в ассортименте аптек [3, 4, 5].

Table 1 shows, that external medicines for topical administration and cosmetics, containing extract from plant raw materials, are represented by venotonic (anti-oedematous, microcirculation improvers), anti-inflammatory, irritant, reparative, analgesic compositions.

In table 2 the examples of cosmetics for daily care containing plant raw material from a pharmacies range are presented [3, 4, 5].

**Таблица 2 – Косметические средства для повседневного ухода
с экстрактами растительного сырья**

Table 2 – Cosmetics for daily care containing plant raw material extracts

Наименование средства, производитель, страна / Product, manufacturer, country	Экстракты растительного сырья / Plant raw material extract
Крем интенсив Light, «Doliva», Германия / Cream intensive Light, «Doliva», Germany	Экстракт розмарина / Rosemarinus extract
Бальзам–уход для кожи вокруг глаз, «Doliva», Германия / Balsam-care for the under-eye skin, «Doliva», Germany	Экстракт родиолы розовой / Rhodiola rosea extract
Интенсив-уход Giardino di Roma для сухих и ломких волос, «Doliva», Германия / Intensive-care Giardino di Roma for dry and brittle hair, «Doliva», Germany	Экстракты базилика, ромашки, календулы, хмеля / Extracts of Ocimum, Chamomilla, Calendula officinalis, Humulus
Активная маска для лица «Натура Сиберики», ООО «Первое решение», Россия / Active face mask «Natura Siberica», «Pervoe reshenie», Russia	Экстракты аралии, ромашки, календулы / Aralia, Chamomilla, Calendula officinalis extracts
Дневной крем для лица «Натура Сиберики», ООО «Первое решение», Россия / Face day cream «Natura Siberica», «Pervoe reshenie», Russia	Экстракт таволги, Melissa, барбариса сибирского, софоры японской / Filipendula, Melissa officinalis, Siberian barberry, Sophora japonica
Крем-уход для век омолаживающий «Натура Сиберики», ООО «Первое решение», Россия / Cream-care for age rejuvenating «Natura Siberica», «Pervoe reshenie», Russia	Экстракты каледонии снежной, хединии алтайской, арники средней, Melissa, ромашки / Caledonia snow, Hedinii Altai, Arnica middle, Melissa officinalis, Chamomilla extracts
Крем ночной биорегулятор для жирной и комбинированной кожи с пребиотиком, повышение иммунитета, восстановление кожи, ООО «Кора», Россия / The bioregulator night cream for oily and combination skin with prebiotic immune boost, skin regeneration, «Kora», Russia	Экстракты вербены, тысячелистника, фиалки, шалфея / Extracts of Verbena, Achillea, Viola, Salvia
Крем мультиматрикс дневной обновляющий, ООО «Кора», Россия / Cream multimatrix daily updates, «Kora», Russia	Экстракты левзеи, зеленого чая, шалфея, листьев оливы, женьшеня, манжетки, пастушьей сумки, гамамелиса / Leuzea, green Tea chinensis, Salvia, Oliva leaf, Ginseng, Bursa pastoris, Alchemilla, Hamamelis extracts
Мгновенно оживляющая маска для лица «Рецепты бабушки Агафьи», ООО «Первое решение», Россия / Instantly revitalizing face mask «Recepty babushki Agaf'ii», «Pervoe reshenie», Russia	Экстракт ламинарии / Laminaria extract
Женская магия крем для лица, ЗАО «МосФарма», Россия / «Zhenskaja magija» face cream, «Mospharma», Russia	Экстракт лопуха масляный, настойка гамамелиса / The extract of Arctium, tincture of Hamamelis

Как следует из данных таблицы 2, растительные экстракты используются в составе косметических средств по уходу за кожей лица (кремы и маски для ухода за различными типами кожи, средства для ухода за кожей вокруг глаз) и тела, а также составе косметических средств по уходу за волосами.

Косметические экстракты представляют собой также самостоятельную группу косметических средств (табл. 3), включающую масляные экстракты или масляные растворы CO₂-экстрактов [3, 4].

Таблица 3 – Аптечный ассортимент косметических экстрактов
Table 3 – Cosmetic extracts in pharmacy assortment

Наименование продукции, производитель / Product	Производитель / Manufacturer	Характеристика продукта / Product characteristic
Натуральное косметическое масло ромашки / Natural cosmetic Chamomilla oil Натуральное косметическое масло календулы / Natural cosmetic Calendula oil Натуральное косметическое масло чистотела / Natural cosmetic Chelidonium oil Натуральное косметическое масло зверобоя / Natural cosmetic Hypericum oil Натуральное косметическое масло крапивы / Natural cosmetic Urtica oil Натуральное косметическое масло череды / Natural cosmetic Bidens oil Натуральное косметическое масло хмеля / Natural cosmetic Humulus oil Натуральное косметическое масло репейника / Natural cosmetic Arctium oil Натуральное косметическое масло пихты / Natural cosmetic Abies oil	ООО «Натуральные масла», Россия / «Natural'nye masla», Russia	Масляные экстракты / Oil extracts
Натуральное растительное масло зверобоя / Natural herbal Hypericum oil Натуральное растительное масло календулы / Natural herbal Calendula oil Натуральное растительное масло репейное / Natural herbal oil Arctium Натуральное растительное масло ромашки / Natural herbal oil Chamomilla Натуральное растительное масло чистотела / Natural herbal Chelidonium oil	ООО «Ботаника», Россия / «Botanica», Russia	Масляные экстракты / Oil extracts
Базовое масло зверобоя / The Hypericum base oil Базовое масло ромашки / The Chamomilla base oil Базовое масло каштана / The Aesculus base oil	ООО «Фиторос», Россия / «Fitoros», Russia	Масляный раствор CO ₂ -экстракта / Oil solutions of CO ₂ -extracts

Предназначены продукты, приведенные в таблице 3, как правило, для использования в чистом виде или в смеси с другими маслами, а также для обогащения косметических средств.

Для исследования ассортимента растительных экстрактов как сырья для получения наружных лекарственных и косметических средств нами был проведен анализ предложений отечественных и зарубежных производителей для наименований растительного сырья наиболее часто используемых в составе наружных средств [6–17].

Таблица 4 – Ассортимент экстрактов растительного сырья, предлагаемых для использования в лекарственных и косметических средствах для наружного применения

Table 4 – The plant materials extracts proposed for use in semi-solid formulations for topical administration for external use and cosmetics range

Тип экстракта / Extract	Производитель / Manufacturer	Действующие вещества по НД / Main substance content according to standard documentation
<i>Каштан конский / Aesculus hippocastanum L.</i>		
CO ₂ -экстракт / CO ₂ -extract	ООО «Биоцевтика», РФ / «Biocevtika», Russia	–
CO ₂ -экстракт сверхкритический / CO ₂ -extract supercritical	ООО «Грумант», РФ / «Grumant», Russia	Эсцин 45–55% / Aescin 45–55% Эсцин 20–25% / Aescin 20–25% Эсцин 12–17% / Aescin 12–17%
Водный экстракт / Aqueous extract	ООО «КоролевФарм», РФ / «Korolevpharm», Russia	Сухой остаток, 0,4–16,0% / Dry residue 0,4–16,0%
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «КоролевФарм», РФ / «Korolevpharm», Russia	Сухой остаток, 0,4–10,0% / Dry residue 0,4–10,0%
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «АртЛайф», РФ / «Artlife», Russia	Полифенольные соединения (аэсцин) 2,0% / Polyphenols, aescin 2,0%
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	–

The products represented in table 3, are suitable for skin care use in pure form or in mixture with other oils, as well as for enriching cosmetic products.

The product range analysis of plant raw materials extracts most commonly used as intermediate for obtaining formulations for topical administration and cosmetic products, both Russian and foreign, was carried out (table 4) [6–17].

Тип экстракта / Extract	Производитель / Manufacturer	Действующие вещества по НД / Main substance content according to standard documentation
Экстракт водно-бутиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-butylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	–
<i>Ромашка аптечная / Matricaria recutita L. (Chamomilla recutita L.)</i>		
СО ₂ -экстракт сверхкритический / CO ₂ -extract supercritical	Группа компаний «Горо», РФ / Group of companies «GORO», Russia	–
СО ₂ -экстракт сверхкритический / CO ₂ -extract supercritical	ООО «Грумант», РФ / «Grumant», Russia	Матрицин не менее 2,0 % / Minimum 2,05 per cent of matricin Матрицин не менее 1,0 % / Minimum 1,0 per cent of matricin Матрицин не менее 1,5 % / Minimum 1,5 per cent of matricin
СО ₂ -экстракт / CO ₂ -extract	ООО «Биоцевтика», РФ / «Biocevtika», Russia	–
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Дубильных веществ в пересчете на танин не менее 5% / Minimum 5 per cent of tannins, expressed as tannin
Густой экстракт (экстрагент вода) / Soft extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	–
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Экстракты Алтай», РФ / «Altai Extracts Company», Russia	Дубильные вещества / Tannins
Сухой экстракт / Dry extract	ООО «Сиббио», РФ / «Sibbio», Russia	–
Сухой экстракт (водно-спиртовой) / Dry extract	«Сиань виджон биотехнология», Китай / «XI'an videon biotec», China	1,2% апигенина / 1,2% apigenin
<i>Календула лекарственная / Calendula officinalis L.</i>		
СО ₂ -экстракт сверхкритический / CO ₂ -extract supercritical	Группа компаний «Горо», РФ / Group of companies «GORO», Russia	–
СО ₂ -экстракт сверхкритический / CO ₂ -extract supercritical	ООО «Грумант», РФ / «Grumant», Russia	Фарадиол эстер 5–7,5 % / Faradiol ester 5–7,5%; Фарадиол эстер 1,3–1,9% / Faradiol ester 1,3–1,9%; Фарадиол эстер 0,7–1,1% / Faradiol ester 0,7–1,1%

Тип экстракта / Extract	Производитель / Manufacturer	Действующие вещества по НД / Main substance content according to standard documentation
CO ₂ -экстракт / CO ₂ -extract	ООО «Биоцевтика», РФ / «Biocevtika», Russia	—
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Суммы флавоноидов в пересчете на рутин не менее 1,5% / Minimum 1,5 per cent of total flavonoids, expressed as rutin
Густой экстракт (экстрагент вода) / Soft extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	—
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Экстракт водно-бутиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-butylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Экстракты Алтай», РФ / «Altai Extracts Company», Russia	—
Сухой экстракт / Dry extract	ООО «Сиббио», РФ / «Sibbio», Russia	—
<i>Гамамелис виргинский / Hamamelis virginiana L.</i>		
Водный экстракт / Aqueous extract	ООО «КоролевФарм», РФ / «Korolevpharm», Russia	Сухой остаток 0,4–16,0% / Dry residue 0,4–16,0%
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «КоролевФарм», РФ / «Korolevpharm», Russia	Сухой остаток 0,4–10,0% / Dry residue 0,4–10,0%
Масляный экстракт / Oil extract	ООО «КоролевФарм», РФ / «Korolevpharm», Russia	—
Пропиленгликолевый экстракт / Extract propylene glycolic	ООО «КоролевФарм», РФ / «Korolevpharm», Russia	Сухой остаток 0,1–10,0% / Dry residue 0,1–10,0%
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Экстракт водно-бутиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-butylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Сухой экстракт (водно-спиртовой) / Dry extract	«Xi'an Heking Bio-tech Co» Ltd, Китай / Xi'an Heking Bio-tech Co», Ltd, China	—

Тип экстракта / Extract	Производитель / Manufacturer	Действующие вещества по НД / Main substance content according to standard documentation
<i>Чай китайский (зеленый) / Thea sinensis L. (Syn. Camellia) green</i>		
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Дубильных веществ в пересчете на танин не менее 25% / Minimum 25 per cent of tannins, expressed as tannin
Густой экстракт (экстрагент вода) / Soft extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Дубильные вещества /
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Экстракт глицериновый / Glycerol extract	«Firoil», Израиль / «Firoil», Israel	—
Экстракт водно-бутиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-butylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Сухой экстракт (водно-спиртовой) / Dry extract (water-alcohol extraction)	«Jian Zhong Biotechnology Co», Ltd, Китай / «Jian Zhong Biotechnology Co» Ltd, China	Эпигалокатехингаллат 20% / EGCG 20%
Сухой экстракт (водно-спиртовой) / Dry extract (water-alcohol extraction)	«Xi'an Honson Biotechnology Co» Ltd, Китай / «Xi'an Honson Biotechnology Co» Ltd, China	Полифенолы чая 92,69% / Thea polyphenols 92,69% Катехины 67,81% / Catechins 67,81% Эпигалокатехингаллат 38,01% / EGCG 38,01% Кофеин 7,91% / Caffeine 7,91%
Сухой экстракт (водно-спиртовой) / Dry extract (water-alcohol extraction)	«Hunan Huixin Biotech» Inc, Китай / «Hunan Huixin Biotech» Inc, China	Полифенолы чая 99% / Thea polyphenols 99%
Экстракт двухфазный каприл/капрат триглицериды/вода / Two-phase extract caprylic/capric triglycerides and aqueous extraction	«Aston-chemicals», Польша / «Aston-chemicals, Poland	—
Экстракт пропиленгликоля дикаприлат/дикапрат / Extract propylene glycol dicaprylate/dicaprate	«Aston-chemicals», Польша / «Aston-chemicals, Poland	—
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	«Aston-chemicals», Польша / «Aston-chemicals, Poland	—

Тип экстракта / Extract	Производитель / Manufacturer	Действующие вещества по НД / Main substance content according to standard documentation
Пропиленгликолевый экстракт / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	«Aston-chemicals», Польша / «Aston-chemicals, Poland	–
CO ₂ -экстракт сверхкритический / CO ₂ -extract supercritical	Группа компаний «Горо», РФ / Group of companies «GORO», Russia	–
<i>Зверобой продырявленный / Hypericum perforatum L.</i>		
CO ₂ -экстракт / CO ₂ -extract	ООО «Биоцевтика», РФ / «Biocevtika», Russia	–
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Флавоноидов в пересчете на рутин не менее 2,5% / Minimum 2,5 per cent of total flavonoids, expressed as rutin
Густой экстракт (экстрагент вода) / Soft extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Флавоноидов в пересчете на рутин / Total flavonoids, expressed as rutin
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «АртЛайф», РФ / «Artlife», Russia	Флавоноидов 6% / Flavonoids 6%
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», РФ	Полифенолы – 3,06% / Polyphenols – 3,06% Антраценпроизводные – 0,056% / Anthracene derivatives – 0,056% Флавоноиды – 0,077% / Flavonoids – 0,077%
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Экстракты Алтай», РФ / «Altai Extracts Company», Russia	–
Сухой экстракт / Dry extract	ООО «Сиббио», РФ / «Sibbio», Russia	–
Масляный экстракт / Oil extract	«Nature Farm Ville Co», Турция / «Nature Farm Ville Co», Turkey	–
<i>Шалфей лекарственный / Salvia officinalis L.</i>		
CO ₂ -экстракт / CO ₂ -extract	ООО «Биоцевтика», РФ / «Biocevtika», Russia	–
CO ₂ -экстракт сверхкритический / CO ₂ -extract supercritical	ООО «Грумант», РФ / «Grumant», Russia	Карнозная кислота не менее 4% / Minimum 4 per cent of total carnosic acid
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Флавоноиды в пересчете на рутин не менее 1% / Minimum 1 per cent of total flavonoids, expressed as rutin
Экстракт пропиленгликолевый / Extract propylene glycolic	ООО «Грумант», РФ / «Grumant», Russia	–

Тип экстракта / Extract	Производитель / Manufacturer	Действующие вещества по НД / Main substance content according to standard documentation
Густой экстракт (экстрагент вода) / Soft extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Флавоноиды в пересчете на рутин / Total flavonoids, expressed as rutin
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Экстракт водно-бутиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-butylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Сухой экстракт / Dry extract	ООО «Сиббио», РФ / «Sibbio», Russia	—
<i>Крапива двудомная / Urtica dioica L.</i>		
СО ₂ -экстракт сверхкритический (горофит) / CO ₂ -extract supercritical	Группа компаний «Горо», РФ / Group of companies «GORO», Russia	—
СО ₂ -экстракт сверхкритический / CO ₂ -extract supercritical	ООО «Груммант», РФ / «Grumant», Russia	Производных хлорофилла не менее 5% / Minimum 5 per cent of total chlorophyll derivatives Производных хлорофилла не менее 1,5% / Minimum 1,5 per cent of total chlorophyll derivatives Производных хлорофилла не менее 0,8% / Minimum 0,8 per cent of total chlorophyll derivatives
СО ₂ -экстракт / CO ₂ -extract	ООО «Биоцевтика», РФ / «Biocevtika», Russia	—
Водный экстракт / Aqueous extract	ООО «КоролевФарм», РФ / «Korolevpharm», Russia	Сухой остаток 0,4–16,0% / Dry residue 0,4–16,0%
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «КоролевФарм», РФ / «Korolevpharm», Russia	Сухой остаток 0,4–16,0% / Dry residue 0,4–16,0%
Масляный экстракт / Oil extract	ООО «КоролевФарм», РФ / «Korolevpharm», Russia	—
Пропиленгликолевый / Propylene glycol extract	ООО «КоролевФарм», РФ / «Korolevpharm», Russia	Сухой остаток 0,1–10,0% / Dry residue 0,1–10,0%
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Витамин С, не менее 1% / Minimum 1 per cent of Vitamin C

Тип экстракта / Extract	Производитель / Manufacturer	Действующие вещества по НД / Main substance content according to standard documentation
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «АртЛайф», РФ / «Artlife», Russia	Витамин С 0,2% / Vitamin C 0,2%
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Экстракты Алтай», РФ / «Altai Extracts Company», Russia	—
Сухой экстракт (водно-этанольный) / Dry extract (water-alcohol extraction)	«Hunan Nutramax Inc.», Китай / «Hunan Nutramax» Inc., China	Бета-ситостерол 0,8–1,0% / Beta-sitosterol 0,8–1,0% Кремневая кислота 1–3% / Silicic acid 1–3%
<i>Виноград культурный (косточка) / Vitis vinifera L. (seeds)</i>		
CO ₂ -экстракт / CO ₂ -extract	ООО «Биоцевтика», РФ / «Biocevtika», Russia	—
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Экстракт водно-бутиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-butylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
<i>Хвощ полевой / Equisetum arvense L.</i>		
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Дубильных веществ в пересчет на танин, не менее 3% / Minimum 3 per cent of tannins expressed as tannin
Густой экстракт (экстрагент вода) / Soft extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	Дубильные вещества / Tannins
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Водно-бутиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-butylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Экстракты Алтай», РФ / «Altai Extracts Company», Russia	—
Сухой экстракт / Dry extract	ООО «Сиббио», РФ / «Sibbio», Russia	—
<i>Лопух большой / Arctium lappa L.</i>		
CO ₂ -экстракт / CO ₂ -extract	ООО «Биоцевтика», РФ / «Biocevtika», Russia	—

Тип экстракта / Extract	Производитель / Manufacturer	Действующие вещества по НД / Main substance content according to standard documentation
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «АртЛайф», РФ / «Artlife», Russia	Инулин 30% / Inulin 30%
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Экстракты Алтай», РФ / «Altai Extracts Company», Russia	—
Сухой экстракт / Dry extract	ООО «Сиббио», РФ / «Sibbio», Russia	—
<i>Чистотел большой / Chelidonium majus L.</i>		
CO ₂ -экстракт / CO ₂ -extract	ООО «Биоцевтика», РФ / «Biocevtika», Russia	—
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	—
Густой экстракт (экстрагент вода) / Soft extract (aqueous extraction)	ООО «Вистерра», РФ / «Visterra», Russia	—
Экстракт водно-пропиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-propylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Экстракт водно-бутиленгликолевый / Extract hydroglycolic (water-butylene glycol)	ООО «2D-FARMA», РФ / «2D-FARMA», Russia	—
Сухой экстракт (экстрагент вода) / Dry extract (aqueous extraction)	ООО «Экстракты Алтай», РФ / «Altai Extracts Company», Russia	—

Примечание: “—” содержание действующих веществ производителем не указано

Note: the “—” contents of active ingredients not specified by manufacturer

Как следует из данных таблицы 4, номенклатура экстрактов представлена сухими экстрактами, полученными с использованием в качестве экстрагента воды или водно-спиртовых смесей; густыми экстрактами; жидкими водными, гликолевыми экстрактами и масляными экстрактами; CO₂-экстрактами, CO₂ сверхкритическими экстрактами, а также экстрактами, полученными с использованием двухфазных смесей (каприл/капрат триглицериды/вода). Встречаются стандартизированные (т.н. «титрованные») экстракты, для которых указано

The table 4 data shows, that the extracts assortment includes dry extracts prepared using water and water-alcohol mixtures; soft extracts, liquid aqueous, glycolic extracts, oil extracts, CO₂-extracts, CO₂ supercritical extracts and the extracts obtained using the two-phase mixtures (capryl/caprat triglycerides/water). There are standardized (so-called “titrated”) extracts, which indicates the content of active ingredients, but for the most part – are extracts in which the content of active ingredients not specified.

содержание активных компонентов, но большая часть – это экстракты, в которых количественное содержание действующих веществ не обозначено.

Биологическую ценность экстракта из растительного сырья, определяя его химический состав, обуславливает используемый экстрагент. Так, водные экстракты крапивы содержат, согласно заявлениям производителей, органические кислоты, в частности витамин С (табл. 4), обладающие, по данным литературы, кератолитическим, антиоксидантным действием. Водно-спиртовой экстракт содержит кремниевую кислоту (табл. 4) – подсушивающее средство и фитостерины, обладающие себорегулирующим действием. В экстракте листьев крапивы, полученном с использованием 40% спирта, были, по данным экспериментальных исследований, обнаружены флавоноиды (рутин), обладающие капилляропротекторным, противовоспалительным, антиоксидантным действием, кумарины (умбеллиферон) и др. полифенольные соединения, хлорофиллы. В тоже время липофильные CO₂-экстракты крапивы в качестве действующих компонентов содержат преимущественно хлорофиллы, обладающие по данным литературы, репаративным, антимикробным действием, а также каротиноиды [18–20].

Определенное преимущество имеют двухфазные экстракты, которые содержат комплекс БАВ растения липофильной и гидрофильной природы, расширяя спектр биологической активности [21].

Вода – традиционный экстрагент в фармацевтической практике, извлекает из растительного сырья полисахариды, белки, аминокислоты, низкомолекулярные органические кислоты, дубильные вещества, алкалоиды в форме солей, сапонины, водорастворимые витамины. Однако в водных извлечениях отмечаются только следовые количества эфирных масел. Ряд авторов отмечает низкий переход суммы флавоноидов в водные извлечения [22–25].

The biological activity of the plant raw material extract is determined by its chemical composition that is dependent on used extracting solvent. Thus, aqueous nettle (*Urtica dioica* L.) extracts contain, according to manufacturer data, organic acids, in particular vitamin C (table. 4), have, according to reported data, keratolytic and antioxidant effect. Aqueous alcoholic extract contains silicic acid (tab. 4) – a drying agent, and phytosterols possessing sebo-regulating action. In the nettle leaf extract obtained with 40% alcohol, were, according to experimental studies, discovered flavonoids (rutin, possessing antioxidant and anti-inflammatory activity), coumarins (umbelliferone) and other polyphenolic compounds, also chlorophylls. At the same time lipophilic nettle CO₂-extracts as active ingredients contain chlorophylls developing, as reported, reparative, antimicrobial activity, and carotenoids [18–20].

Certain advantages, expanding the range of biological activity of plant raw materials extract, have two-phase extracts, containing a complex of lipophilic and hydrophilic biologically active substances of the plant [21].

Polysaccharides, proteins, amino acids, low molecular weight organic acids, tannins, alkaloids in the salts form, saponins, water-soluble vitamins can be extracts from plant raw materials by water. But in aqueous extracts only trace amounts of essential oils are observed. Several authors noted the low transition of flavonoids to aqueous extracts [22–25].

The water use as extracting solvent requires the intensification of the extraction

Использование воды как экстрагента требует интенсификации процесса экстракции. В качестве наиболее распространенного приема используется экстракция при повышенной температуре. При использовании воды в качестве экстрагента возникает необходимость дополнительных операций упаривания и сушки, т.к. водные извлечения характеризуются микробиологической нестабильностью. А готовый продукт (сухой экстракт) может содержать наполнители (диоксид кремния, декстрин, крахмал и т.д.) для предотвращения слеживания и комкования в процессе хранения [26–28].

Наиболее часто в качестве экстрагента в фармацевтической практике используется этиловый спирт (как правило, экстракцию проводят спирто-водной смесью), с помощью которого возможно извлечение из сырья флавоноидов, кумаринов, коричневых кислот и др. полифенольных соединений, сапонинов, терпеноидов, хлорофиллов и др. [18, 21, 28–33].

Однако спирт этиловый является легко воспламеняющейся жидкостью и его применение на производстве сопровождается повышенными требованиями противопожарной безопасности. Кроме того, этиловый спирт обладает дубящим действием на кожу, сушит ее, а его удаление требует дополнительных технологических операций упаривания и сушки [28].

Поэтому для получения жидких экстрактов для косметических нужд в настоящее время считается целесообразным использование в качестве растворителей ингредиентов косметических средств таких как глицерин, пропиленгликоль, бутиленгликоль, каприл/капрат глицериды, силиконы, растительные масла. Эти вещества выполняют в составе функции энансеров, солюбилизаторов, увлажняющих компонентов и поэтому не требуют удаления после экстракции [34–39].

Гликоли (глицерин, пропиленгликоль, бутиленгликоль), как и этанол, являются полярными экстрагентами [39].

process. The most common technique is the extraction at elevated temperatures. When using water as the solvent the need for additional evaporation and drying operations occurs, because the aqueous extracts are characterized by microbiological instability. And to prevent caking and clumping during storage the dry extract may contain fillers (silica, dextrin, starch, etc.) [26–28].

Ethanol is most often used extracting solvent in the pharmaceutical practice (as a rule, the extraction is carried out by the ethanol different concentration aqueous solutions). Flavonoids, coumarins, cinnamic acids, etc. polyphenolic compounds, saponins, terpenoids, chlorophyll, etc. can be extracted from the plant raw material by alcohol-water mixture [18, 21, 28–33].

However, ethyl alcohol is a flammable liquid and its application in production is accompanied by higher fire safety requirements. In addition, ethanol has a skin tanning effect, dries it, and its removal requires additional technological operations of evaporation and drying as respectively as aqueous extract production [28].

Therefore, the use of cosmetics ingredients such as glycerin, propylene glycol, butylene glycol, caprylic/capric glycerides, silicones, oils as solvents to produce liquid extracts for cosmetic purposes is acceptable at present time. These substances play in cosmetics enhancers, solubilization, moisturizing functions and therefore do not require the removal after extraction [34–39].

Glycols (glycerine, propylene glycol, butylene glycol), and ethanol are the polar extracting solvents [39].

Глицерин (1,2,3 пропантриол), трехатомный спирт. Бесцветная вязкая жидкость без запаха, хорошо смешивается с водой и этанолом. В небольших концентрациях глицерин увлажняет кожу, в больших (более 30%) обладает подсушивающим и антисептическим действием. Используется как растворитель сухих экстрактов, как средство предотвращающее испарение влаги из косметической продукции (гели, кремы) [36, 38].

Пропиленгликоль (1,2 пропиленгликоль), двухатомный спирт. Бесцветная вязкая гигроскопичная жидкость без запаха, хорошо смешивается с водой и этанолом. Используется как растворитель. Обладает свойствами пенетратора, увлажняющего вещества [37, 38].

Бутиленгликоль (1,3-бутандиол), двухатомный спирт. Бесцветная вязкая жидкость. Хорошо смешивается с водой, спиртами, ацетоном, плохо с неполярными растворителями. Обладает антимикробной активностью, влагоудерживающими свойствами. Бутиленгликоль используется в рецептурах косметических средств [38, 39].

Для получения экстрактов используются водные растворы гликолей, обладающие меньшей вязкостью, чем чистые вещества, что в ряде случаев повышает эффективность экстракции [39–42]. Так, в результате исследования экстракции травы донника гликолями установлено, что экстракционная способность пропиленгликоля 1,2 зависит от содержания воды в смеси, а максимальной извлекающей способностью по отношению к флавоноидам и кумаринам обладает 40% раствор пропиленгликоля в воде [43].

С увеличением концентрации в водных растворах гликолей возрастает их избирательная способность в отношении липофильных БАВ. Так, экспериментально установлена следующая закономерность экстракции сырья лаванды узколистной: дубильные вещества извле-

Glycerol (1,2,3 propantriol), a trihydric alcohol. Colorless viscous liquid, odorless, mixes well with water and ethanol. In small concentrations glycerol moisturizes the skin, in large (over 30%) has a drying and antiseptic effect. Glycerol is used as solvent for dry extracts, and to prevent the moisture evaporation from cosmetic products (gels, creams) [36, 38].

Propylene glycol (1,2 propylene glycol), dihydric alcohol. Colorless viscous hygroscopic liquid, odorless, mixes well with water and ethanol. Used as a solvent. It possesses the properties of the penetrator and moisturizing agent [37, 38].

Butylene glycol (1,3-butanediol), a dihydric alcohol. It is colorless viscous liquid. It mixes well with water, alcohols, acetone, poorly with non-polar solvents. It possesses antimicrobial activity, moisture-retaining properties. Butylene glycol is used in formulations of cosmetic products [38, 39].

The aqueous glycols solutions, having a lower viscosity than pure substances, are used as extracting solvents to increase the process efficiency [39–42]. It has also been reported that, the extraction ability of propylene glycol 1,2 to the flavonoids and coumarins from *Melilotus officinalis* depends on the water content in mixture, and the maximum extraction capacity has 40% aqueous glycol solution [43].

Selectivity extraction of lipophilic biologically active compounds increases with increasing of glycol concentration in aqueous solutions. The following consisted pattern of the *Lavandula* raw materials extraction is reported: tannins are extracted

каются 40% пропиленгликолем, эфирные масла – 100% пропиленгликолем [44].

Эффективность экстракции антоцианов, содержащих гидроксилы у соседних атомов углерода, возрастает с увеличением содержания в экстрагенте многоатомного спирта со структурой α -гликоля в результате образования хелатных комплексов посредством водородной связи между молекулами растворителя и антоцианов. Эта закономерность установлена в процессе исследования эффективности экстракции антоцианов из т.н. темноокрашенного растительного сырья (красная роза, виноград, черноплодная рябина, красная смородина) подкисленными водно-глицериновыми смесями [45].

Отмечено еще одно преимущество гликолей: например, экстракты черной смородины, содержащие химически лабильные антоцианы, полученные экстракцией глицерином, обладали в исследовании повышенной стабильностью при длительном хранении (более 2 месяцев) по сравнению с этанольными экстрактами [46].

На эффективность экстракции гликолями оказывает влияние температура процесса: с увеличением температуры вязкость гликолей уменьшается, что облегчает диффузию молекул веществ из сырья в экстрагент [41]. Такое влияние температуры на эффективность экстракции гликолями аналогично действию на другие экстрагенты: воду, спирт этиловый и масла [28]. В некоторых работах доказана эффективность экстракции гликолями при повышенных температурах [44, 46].

Для косметических экстрактов, в частности гликолевых, соотношение сырье : экстрагент, как правило, составляет 1:5 или 1:10, что в большей степени соответствует фармакопейным концентрациям настоек. В тоже время для получения лекарственных препаратов, например, гелей для наружного применения используются более концентрированные

by 40% aqueous propylene glycol, essential oil – by 100% propylene glycol [44].

It has been reported the extraction efficiency of anthocyanins from the so-called dark-colored plants (red Rosa, Vitis vinifera, Aronia melanocarpa, Ribes rubrum) by acidified mixture water and glycerol 1:1. As it was found the extraction of anthocyanins, containing hydroxyls from adjacent carbon atoms, presumably increases with increasing of polyhydric alcohol content with the structure of α -glycol in extracting solvent. It's due to in the formation of chelate complexes through hydrogen bonds between solvent molecules and anthocyanins [45].

Another advantage of glycol was observed: for example, Ribes nigrum extract, containing chemically labile anthocyanins, obtained by glycerin extraction, have a high stability upon prolonged storage (>2 months) compared to ethanol extracts [46].

The efficiency of glycols extraction depends on operation temperature: the glycol viscosity is reduced at temperature increase and the diffusion of substances molecules from the raw material to the solvent facilitates [41]. The effect of temperature on the glycols extraction efficiency is similar to other extracting solvents: water, ethyl alcohol and oil [28]. Some studies have reported the efficiency of glycols extraction at elevated temperatures [44, 46].

The plant material to solvent rate used for cosmetic extracts production, in particular glycols, is 1:5 or 1:10, which is more in line with pharmacopoeial tinctures concentrations. To obtain pharmaceutical products (for example, gels for external use) more concen-

извлечения – жидкие экстракты 1:1 (табл. 1) [1, 28, 39].

Использование низких концентраций в случае косметических экстрактов оправдано тем, что в целом, концентрации, используемые в косметических средствах ниже, чем в лекарственных средствах, а экстракты содержат, как правило, комплекс веществ, оказывающих синергический эффект [19, 47]. Например, использование экстрактов крапивы, полученных экстракцией водно-спиртовой смесью, в составе косметических средств при акне оправдано тем, что содержащиеся в них фитостерины оказывают себорегулирующее действие, кремниевая кислота – подсушивающее, флавоноиды – противовоспалительное, капилляроукрепляющее действие, хлорофиллы – репаративное, антисептическое [19].

Кроме того, высокие концентрации экстрактов растений способны изменять цвет косметического средства и его сенсорные характеристики, что влияет на благоприятное восприятие косметической продукции. Также высокие концентрации экстрактов могут обуславливать изменение структурно-механических свойств гелевых основ (гели карбомеров) [48, 49].

Т.к. водные растворы гликолей, в отличие от водных растворов спирта этилового не обладают выраженной антимикробной активностью, к готовым гликолевым экстрактам добавляют консерванты (феноксиэтанол, метилизотиазолинон, калия сорбат, натрия бензоат и др.) для предотвращения микробной порчи и увеличения сроков хранения [15, 39, 50].

Как видно из таблицы 4, диоксид углерода (для экстракции используется сжиженный диоксид) также достаточно широко используемый экстрагент для получения экстрактов для нужд косметической промышленности [51, 52]. Эффективность применения CO_2 -экстрактов в косметике обеспечивается их липофильным характером, обуславли-

trated extract – liquid extracts of 1:1 (table. 1) are used at the same time [1, 28, 39].

The use of low cosmetic extracts concentrations is justified by that, in general, the concentrations used in cosmetic products are lower than for pharmaceuticals. And, as a rule, the extracts contain the complex of substances that possess a synergistic skin effect [19, 47]. For example, using the aqueous-alcoholic *Urtica dioica* extracts in cosmetics for skin with acne is justified by the fact that they contained phytosterols possessing sebo-regulating action, silicic acid – drying effect, flavonoids – anti-inflammatory and capillary protecting effects, chlorophylls – a regenerative, antiseptic [19].

In addition, high plant extracts concentrations may change cosmetic products color and its sensory characteristics that affect cosmetics favorable perception. High extract concentrations will be able to cause the changes of the rheological properties of gel bases (gels of carbomer) [48, 49].

Aqueous glycols solutions do not possess antimicrobial activity in contrast to aqueous ethanol solutions, so to prevent microbial spoilage and to extend shelf life the preservatives (phenoxyethanol, methylisothiazolinone, potassium sorbate, sodium benzoate etc.) are added to glycolic extract [15, 39, 50].

As one can see from table 4 data, carbon dioxide is also quite widely used extracting solvent for cosmetic industry needs [51, 52]. Efficiency of CO_2 -extracts application in cosmetic products is provided by lipophilic character of biologically active compounds extracted with liquefied carbon dioxide

вающим средством БАВ, извлекаемых из сырья сжиженным углекислым газом, к структурным компонентам кожи. Липофильный характер позволяет биологически активным веществам, содержащимся в экстракте, легко проникать в глубокие слои кожи и оказывать не только поверхностное действие. Преимуществом жидкого диоксида углерода как компонента косметических средств является не способность поддерживать в отличие от гидрофильных экстрагентов жизнедеятельность микроорганизмов и плесневых грибов, что позволяет получать достаточно чистые в отношении микробной обсемененности экстракты [30, 51].

Особенности диоксида углерода как экстрагента определяются его хорошими диффузионными свойствами, низкой температурой отгонки, позволяющей удалять экстрагент из вытяжек уже при незначительном температурном воздействии и сохранять извлекаемые вещества в нативном состоянии; диэлектрическая постоянная, близкая к характеристике неполярных растворителей, и это указывает на возможность извлечения жидкой CO_2 неполярных или слабополярных веществ. К ним относятся эфирные и жирные масла; карбонильные соединения; жирорастворимые витамины (К, Е); стерины; алкалоиды в виде оснований; фурукумарины; фуранохромоны и др. Имеются данные о возможности экстракции лигнанов плодов лимонника схизандрина и γ -схизандрина с помощью CO_2 . По данным исследований, CO_2 -экстракт родиолы розовой содержит в качестве доминирующего компонента коричный спирт, а также другие липофильные или малополярные вещества – тирозол, розиридол, β -ситостерин и др. [22, 31, 51–54].

В настоящее время наряду с докритическими используются CO_2 -экстракты, полученные сверхкритической экстракцией (горофиты). В исследованиях различных авторов показана возможность получения с помощью этого метода из

from plant raw materials. They have the affinity to skin structural components. Lipophilic character allows extracted for plant raw materials biologically active substances to penetrate easy into skin deeper layers and provide not only surface effect. The other advantage of liquid carbon dioxide as a component of cosmetics is its inability to maintain microorganisms and fungi growth that allows pure extracts producing, unlike hydrophilic extracting solvents [30, 51].

Features as the extracting solvent of carbon dioxide is determined by its good diffusion properties, low distillation temperature enabling the extracting solvent removing at small temperature and saving the extracted substances in the native state; the dielectric constant, which is close to the characteristic non-polar solvents, and this indicates the possibility of extraction non-polar or weakly polar substances. These include essential and fatty oils; carbonyl compounds; lipid-soluble vitamins (K, E); steroids; alkaloids in bases form; furocoumarins; furanochromons, etc. There is data showing the possibility of extraction of the Schisandra fruit lignans schizandrin and of γ -schizandrin with CO_2 . Reported that *Rhodiola rosea* CO_2 -extract contains as dominant component cinnamic alcohol, and some other low-polar or lipophilic substances such as tyrosol, rosarita, β -sitosterol, etc. [22, 31, 51–54].

Supercritical CO_2 -extracts are used currently along with subcritical extracts. The possibility of production of essential oil extracts from plant raw materials with a given composition by this method in various

эфирномасличного сырья экстрактов с заданным составом. Сверхкритическая CO_2 доказала свою эффективность для извлечения эфирных масел для использования в пищевой, косметической и фармацевтической отраслях [51, 55]. Этот метод рассматривается как интенсифицированный.

Так для выделения индивидуальных термолабильных соединений или определенной группы биологически активных веществ подходит следующий способ получения извлечений из сырья с использованием сверхкритической диоксида углерода: при различных параметрах процесса осуществляется последовательный вывод фракций от самой легкой до максимально тяжелой. В литературе представлены результаты исследований по выбору оптимального режима экстракции шалфея лекарственного для выделения целевого биологически активного экстракта шалфея; розы с целью получения масел со стандартизуемым составом и определенной гаммой летучих ароматических веществ. Также имеются данные о разработке технологии получения сверхкритического CO_2 -экстракта бархатцев с высоким содержанием лютеина [56–58].

Наибольшее практическое применение находит способ получения сверхкритических CO_2 -экстрактов при последовательной обработке образца растительного сырья одним экстрагентом в нескольких технологических режимах, позволяющий получать в составе экстракта сумму фракций липофильных веществ растительного сырья [6, 51].

Сверхкритические CO_2 -экстракты являются более сильными антиоксидантами по сравнению с экстрактами, полученными классическими методами. В настоящее время доказана эффективность использования в составе косметической продукции в качестве антиоксидантов сверхкритических CO_2 -экстрактов розмарина и шалфея для предотвращения окисления жирных масел [59].

studies have been reported. Supercritical CO_2 have proven effectiveness for extracting essential oils for foods, cosmetics and pharmaceutical industries use. This method is considered as an intensified. [51, 55].

One of the technique extraction from plant raw materials using supercritical carbon dioxide for pure form individual thermo labile compounds separation is suitable: at various process parameters the serial fractions output from the lightest to heaviest is carried out. Reported the results of studies on selecting the optimum extraction of desired biologically active *Salvia officinalis* extract producing; rose flower oils with standard composition and a specific range of volatile aromatic substances obtaining. There is also data about technology development of supercritical CO_2 -extract of *Tagetes* with high lutein content [56–58].

The most practical application has the method of supercritical CO_2 -extracts producing by sequential treatment of plant raw materials sample with one solvent in several technological regimes allowing obtaining the sum extract lipophilic substances fractions of plant materials [6, 51].

Supercritical CO_2 -extracts are more potent antioxidants as compared with extracts produced by classical methods. The effectiveness of the supercritical CO_2 -extracts of rosemary and sage use in cosmetics as antioxidants to prevent oxidation of the fatty oils was currently proven [59].

Vegetable oil along with water is the extracting solvent, having a long history of use in pharmaceutical practice. Oil ex-

Масла растительные наряду с водой являются экстрагентом, имеющим длительную историю применения в фармацевтической практике. Масляные экстракты (мацераты) широко представлены в ассортименте европейских производителей косметических ингредиентов из растительного сырья. В качестве экстрагента чаще всего применяются персиковое, миндальное, подсолнечное, оливковое масло. По данным литературы, растительные масла экстрагируют из растительного сырья комплекс липофильных БАВ: каротиноиды, хлорофиллы, эфирные масла, ен-ин-циклодиэфиры, кумарины (герниарин), лигнаны (схизандрин). Масляные экстракты (экстракт ромашки, календулы, зверобоя, чистотела) используются как самостоятельные косметические средства (табл. 3). К масляным экстрактам для предотвращения окисления насыщенных кислот и увеличения сроков годности добавляют витамин Е [16, 21, 28, 60, 61].

В настоящее время проявляется интерес к липофильным компонентам косметических средств (силиконам, синтетическим глицеридам) как экстрагентам более устойчивым к окислению в процессе хранения, чем натуральные масла. Так, проводились исследования возможности использования наряду с растительными маслами силиконов, в частности цикlopентасилоксанов, для получения липофильных содержащих каротиноиды экстрактов на примере экстракции мякоти тыквы [62].

На примере сырья листья крапивы доказано, что экстрактивная способность в отношении хлорофиллов увеличивается в ряду масло соевое – каприл/каприновые триглицериды – изопропилмиристенат, что связывают с низкой вязкостью синтетических масел, меньшей молекулярной массой и большим сродством к липофильным БАВ [35].

Что касается способов получения экстрактов, то наряду с классическими

tracts (macerata) available in wide range of European manufacturers of plant material cosmetic assets. Peach, almond, sunflower, olive oils are most commonly used as the solvent. The vegetable oils extract from plant raw materials a lipophilic biologically active substances: carotenoids, chlorophyll, essential oils, en-in-ciclodieters, coumarins (ex. herniarin), lignans (ex. schizandrine). Oil extracts (Chamomilla, Calendula, Hipericum, Chelidonium) are used as cosmetic products for everyday skin care. To prevent oxidation of saturated acids and improve the shelf life oil vitamin E can be added to extracts [16, 21, 28, 60, 61].

Currently there is the interest in lipophilic components of cosmetic products (silicones, synthetic glycerides) as plant raw materials solvents as more resistant to oxidation during storage than natural oils. Thus, the research of silicones in particular of cyclopentasiloxane using as well as vegetable oils, for lipophilic carotenoid containing extracts production on the example of pumpkin pulp was presented [62].

The extractive capacity in relation to chlorophyll increases in the number of soybean oil – capryl/capric triglycerides – isopropyl myristate. On the example of *Urtica dioica* leaves was proved. This fact is associated with the synthetic oils low viscosity, their lower molecular mass and high affinity to lipophilic biologically active compounds [35].

To the extracts production, along with the classic methods, maceration and percolation, the benefits of which include the extraction at low temperatures, that allows

мацерацией и перколяцией, к преимуществам которых относят проведение экстракции при низких температурах, что позволяет сохранить термолабильные БАВ в нативном виде, в настоящее время используются и интенсифицированные [27, 63-65].

Так, для получения экстрактов (производство «Артлайф-техно») используется многоступенчатое противоточное экстрагирование растительного сырья в оригинальных экстракторах циркуляционного типа с дальнейшим концентрированием извлечений в вакуум-выпарных установках и последующей распылительной сушкой [7].

На базе Научно-исследовательского института вакуумных технологий при АлтГТУ апробирована оригинальная технология вакуумной циркуляционной экстракции растительного сырья. Ее преимуществом является возможность производить экстракцию сырья водой при низких температурах (40–50 °С), что позволяет избежать разложения термолабильных веществ [10].

Так, на базе ООО «КоролёвФарм» разработана и внедрена технология производства экстрактов – электроимпульсная плазменно-динамическая экстракция. Суть метода заключается в создании импульсного электрического разряда напряжением около 30–40 кВ между электродами внутри импульсной камеры со смесью растительного сырья и экстрагента. Интенсификация экстракции осуществляется посредством вымывания экстрагентом биологически активных веществ из разрушенных импульсом клеток, и посредством увеличения скорости движения экстрагента. По заявлению производителя, метод позволяет извлекать на 30-40% активных веществ больше, чем при использовании классических методов экстракции и сохраняет стабильность веществ, так как процесс идет без повышения температуры. Отмечается также значительное сокращение

you to save thermo labile biologically active substances in the native form, are currently used intensified methods [27, 63- 65].

Thus, a multi-stage countercurrent extraction of plant raw materials in the original extractors circulation type with further concentration of the extracts in a vacuum-evaporating installations and subsequent spray drying is used to obtain extracts (production of “ArtLife techno”) [7].

The original technology of circulating vacuum extraction of the plant materials was tested on the basis of Scientific research Institute of vacuum technologies in Altai state technical University. The ability to produce the extraction of raw water at low temperatures (40-50 °C), thus avoiding the degradation of thermo labile substances is mentioned as its advantage [10].

On the base of LLC “Korolevpharma” the technology of production of extracts – electro-plasma-dynamic extraction was developed and implemented. The method consists in creating a pulse of electrical discharge voltage about 30 to 40 kV between the electrodes inside the chamber pulsed with the mixture of plant raw material and extracting solvent. Intensification of extraction is done by solvent leaching of biologically active substances of from the destroyed cells, and by increasing the speed of circulation of the extracting solvent. According to the manufactures data, this method allows you to extract 30-40% more active ingredients than using classical methods of extraction and stable substances, as the process goes without fever. There is also significant reduction in the time to

времени до 10-15 мин. Кроме того, под действием высоковольтного электрического тока достигается дополнительный эффект – обеззараживание сырья. Осуществляет экстракцию с помощью этой технологии производитель с использованием в качестве экстрагента воды, масла, а также водно-глицериновых или водно-пропиленгликолевых смесей [50, 66].

Заключение. Таким образом, фитоконпоненты в виде экстрактов находят широкое применение в лекарственных средствах, средствах лечебной косметики и косметических средствах как активные компоненты с различной активностью. Показано, что в настоящее время номенклатура экстрактов весьма разнообразна и представлена сухими экстрактами, полученными с использованием в качестве экстрагентов воды и водно-спиртовых смесей; густыми экстрактами, жидкими гликолевыми экстрактами, масляными экстрактами, CO₂-экстрактами, CO₂ сверхкритическими экстрактами, а также экстрактами, полученными с использованием двухфазных смесей (каприл/капрат триглицериды/вода). Экстракты, используемые в лекарственных средствах, отличаются более высокие концентрации действующих компонентов.

Отмечается общая тенденция практического использования в качестве экстрагентов растворителей, являющихся компонентами косметических средств, что находит отражение и в соответствующих исследованиях. Современные производители также активно предлагают CO₂-экстракты растительного сырья. Промышленностью наряду с традиционными способами экстракции используются варианты интенсивной экстракции.

10-15 min. In addition, under the action of high voltage electric current the additional effect of disinfection of raw materials is achieved. Using as solvents water, oil, and water-glycerol or water-propylene glycole mixtures manufacturer produces extracts using this technology [50, 66].

Conclusion. Thus, the plant raw materials extracts are used in formulations for topical administration, means of medical cosmetics and cosmetic products as active ingredients with different activity. The investigated range of extracts from plant material for use in external drug and cosmetic shows that at the present time the extracts assortment is very diverse and represented by the dry extracts obtained using as extracting solvents water and water-alcohol mixtures; soft extracts; liquid glycolic extracts, oil extracts, CO₂-extracts, CO₂ supercritical extracts and the extracts obtained using the two-phase mixtures (capryl/caprat triglycerides/water). The extracts used in medicines, distinguished by a higher concentration of active components.

A general trend of practical use as extracting solvents that are components of cosmetics is reflected in respective studies. Modern manufacturers also actively provide CO₂-extracts of plant materials. Industrial manufacturers along with traditional methods of extraction use variations of the intense extraction.

Библиографический список

1. Регистр лекарственных средств (РЛС) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru>.
2. Соколова С.В., Лин А.А., Орлов А.С. Фармацевтический рынок: сегмент косметики // Проблемы современной экономики. 2014. №4 (52). С. 345–350.
3. Средства гигиены и косметика. Сайт Городская аптека. Сеть магазинов здоровья. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gorapteka.ru/catalog/sredstva-gigieny-i-kosmetiki/>.
4. Каталог препаратов. Гигиена и косметика. Сайт «Аптеки Горздрав» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gorzdrav.org/catalog/show>.
5. Ермакова В.П. Анализ структуры ассортимента косметических средств, в том числе функционального назначения, на рынке Алтайского края // Практический маркетинг. – 2010. – № 1 (155). – С. 25–28.
6. Группа компаний «Горо». Официальный сайт [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.extract.ru/index.php?id=285>.
7. АртЛайф. Официальный сайт [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dvo.artlife.com.ru/partners/>.
8. Сайт ООО «Биоцевтика». Экстракты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.biozevtika.ru/o-компании/>.
9. Сайт ООО «2D-FARMA». Сырье для косметики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.2d-farma.ru/ekstrakty.html>.
10. Сайт ООО «Экстракты Алтай». Продукция [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://altai-extracts.ru/>.
11. Сайт ООО «Сиббио». Каталог [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.sib-bio.com/product-categories.html>.
12. Сайт ООО «Грумант». Сверхкритические CO₂-экстракты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grumant.ru/>.

References

1. Register of medicines (RLS) [Electronic resource]. Available at: <http://www.rlsnet.ru>. (in Russian).
2. Sokolova S.V., Lin A.A., Orlov A.S. Pharmaceutical market: cosmetic segment. Problems of Modern Economics. 2014. No.4 (52). P. 345–350.
3. Hygiene products and cosmetics. Website City pharmacy. A network of health shops [Electronic resource]. Available at: <http://www.gorapteka.ru/catalog/sredstva-gigieny-i-kosmetiki> (in Russian).
4. Catalogue of drugs. Hygiene and cosmetics. The Website “Pharmacies Gorzdrav” [Electronic resource]. Available at: <http://www.gorzdrav.org/catalog/show> (in Russian).
5. Erdakova V.P. Structure analysis of beauty aids assortment including functional purpose on Altay market. Practical marketing. 2010. No 1 (155). P. 25–28.
6. Group of companies “Goro”. Official site [Electronic resource]. Available at: <http://www.extract.ru/index.php?id=285> (in Russian).
7. ArtLife. Official website [Electronic resource]. Available at: <http://dvo.artlife.com.ru/partners/> (in Russian).
8. LLC “Bioceutical” the website Extracts [Electronic resource]. Available at: <http://www.biozevtika.ru/> (in Russian).
9. Website LTD “2D-FARMA”. Raw materials for cosmetics [Electronic resource]. Available at: <http://www.2d-farma.ru/ekstrakty.html> (in Russian).
10. LLC “Extracts of Altai” the website. Products [Electronic resource]. Available at: <http://altai-extracts.ru/> (in Russian).
11. LTD “Sibbio” website. Katalog [Electronic resource]. Available at: <http://www.sib-bio.com/product-categories.html> (in Russian).
12. The website of LLC “Grumant”. Supercritical CO₂-extracts [Electronic resource]. Available at: <http://www.grumant.ru/>.

- www.grumextract.ru/hippocastanum.shtml.
13. Tootoo. Where Global Trade and China Connect [Electronic resource]. Access mode: http://www.tootoo.com/category_list01280000-Plant-Extract.html.
14. Global supplier of plant extract: Natural botanical extract Hunan Huixin Biotech Inc [Electronic resource]. Access mode: <http://www.extract-plant.com/>.
15. Aston Chemicals. Plant Extract [Electronic resource]. Access mode: <http://www.aston-chemicals.com/function?id=28>.
16. Bertin. Macerates [Electronic resource]. Access mode: <http://www.huiles-bertin.com/bertin-uk/catalogue/bertin/produits/macerats.html>.
17. Greenphyt. Phyt Extract [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.greenphyt.com/en/phytextract/>.
18. Евсеева С.Б., Дайронас Ж.В. Исследование влияния тяжелых металлов на накопление биологически активных веществ в крапиве двудомной // Актуальные проблемы управления здоровьем населения: сб. науч. тр. – Н. Новгород, 2013. Вып. VI. С. 363–366.
19. Евсеева С.Б. Фитокомпоненты в составе косметических средств для ухода за жирной кожей и лечения акне // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10 (5). – С. 874–878.
20. Евсеева С.Б., Сысуев Б.Б. Фито- и минеральные компоненты для коррекции возрастных изменений кожи // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №12 (9). С. 1658–1662.
21. Вайнштейн В.А., Каухова И.Е. Двухфазная экстракция в получении лекарственных и косметических средств. СПб, 2010. 104 с.
22. Мальцева В.А., Тарасов В.Е. Компонентный состав эхинацеи пурпурной, извлекаемых разнополярными растворителями. www.grumextract.ru/hippocastanum.shtml (in Russian).
13. Tootoo. Where Global Trade and China Connect [Electronic resource]. Available at: http://www.tootoo.com/category_list01280000-Plant-Extract.html.
14. Global supplier of plant extract: Natural botanical extract Hunan Huixin Biotech Inc [Electronic resource]. Available at: <http://www.extract-plant.com/>.
15. Aston Chemicals. Plant Extract [Electronic resource]. Available at: <http://www.aston-chemicals.com/function?id=28>.
16. Bertin. Macerates [Electronic resource]. Available at: <http://www.huiles-bertin.com/bertin-uk / catalogue / bertin / produits / macerats.html>.
17. Greenphyt. PhytExtract [Electronic resource]. Available at: <http://www.greenphyt.com/en/phytextract/>.
18. Evseeva S.B., Daironas J.V. The influence of heavy metals on the accumulation of biologically active substances in nettle study. Actual problems of management public health: collected papers. N. Novgorod, 2013. Vol. VI. P. 363–366. (in Russian).
19. Evseeva S.B. Phytochemicals in composition for oily skin and acne treatment. International journal of applied and fundamental research. 2015. Vol. 5, no. 10. P. 874–878. (in Russian).
20. Evseeva S.B., Sysuev B.B. Herbal and mineral components in antiaging cosmetics. International journal of applied and fundamental research. 2015. Vol. 9, no. 12. P. 1658–1662. (in Russian).
21. Wainshtein V.A., Kauhova I.E. Two-phase extraction in obtaining medicinal and cosmetic products. SPb, 2010. P.104. (in Russian).
22. Malceva V.A., Tarasov V.E. Componental structure of extracts Echinacea purpurea taken heteropolar solvents. Food

- творителями // Известия вузов. Пищевая технология. 2009. № 1. С. 36–38.
23. Аносова О.Г. и др. Совершенствование анализа и технологии настоев и отваров, содержащих флавоноиды // Фармация. 1994. № 1. С. 30–34.
24. Сур С.В., Тулюпа Ф.М., Сур Л.И. Определение оптимальных соотношений растительного сырья и воды при приготовлении настоев эфиромасличных растений // Фармация. 1993. № 3. С. 17–22.
25. Евсеева С.Б. и др. Исследование противодиабетического сбора // Научное обозрение. 2008. №3. С. 19–21.
26. Щепочкина О.Ю. и др. Определение биологически активных веществ в сухом экстракте имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Roscoe) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 11 (май). – Режим доступа: <http://pharmjournal.ru/articles/stati/>.
27. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. В.Л. Багировой, В.А. Северцева. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 223 с.
28. Муравьев И.А. Технология лекарств. – 3-е изд. перераб. и доп. – М.: «Медицина», 1980. – Т. 1, 2. – 704 с.
29. Авдеева Е.Ю., Шилова И.В., Краснов Е.А., Ралдугин В.А. Тритерпеновые и фенольные соединения лабазника вязолистного // Химия и медицина: материалы VI Всерос. науч. семинара с Молодежной науч. школой. Уфа, 2007. С. 122–123.
30. Евсеева С.Б. Разработка стандартизации присыпок с иммобилизованными фитопрепаратами ромашки и череды // Студенческая наука – экономике России: материалы 3 межрегион. науч. конф. – Ставрополь, 2002. – С.131–132.
31. Куркин В.А. и др. Родиола розовая: комплексная переработка сырья // Фармация. 2006. №1. С. 40–42.
32. Палий А.Е., Работягов В.Д. Биологическая технология. 2009. No. 1. P. 36–38. (in Russian).
23. Anosova O. G. et al. Improving the analysis and technology of infusions and decoctions containing flavonoids. Pharmacy. 1994. No. 1. P. 30–34. (in Russian).
24. Sur S.V., Tulipa F.M., Sur L.I. Determination of the optimal ratio of vegetable raw materials and water when preparing infusions of aromatic plants. Pharmacy. 1993. No. 3. P. 17–22. (in Russian).
25. Evseeva S.B. et al. Antidiabetic tea study. Scientific review. 2008. No. 3. P. 19–21. (in Russian).
26. Shchepochkina O.Yu., Demina N.B., Zhogova A.A. et al. Determination of biologically active substances in ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) dry extract. Drug Development & Registration. 2015. No. 11 (may) [Electronic resource]. Available at: <http://pharmjournal.ru/articles/stati/> (in Russian).
27. Tinctures, extracts, elixirs, and standardization: edited by V. L. Bagirova and A.V. Severtsev. SPb.: SpecLit, 2001. P. 223. (in Russian).
28. Murav'ev I.A. Technology of drugs . M.: Medicina, 1980. Vol. 1, 2. P. 704. (in Russian).
29. Avdeeva E. Yu., Shilova I. V., Krasnov E. A., Raldugin V. A. Triterpene and phenolic compounds of *Filipendula ulmaria* (L.). Chemistry and medicine: mater. VI scientific. seminar with the youth. school. Ufa, 2007. P. 122–123 (in Russian).
30. Evseeva S.B. the development of the standardization of the powder with immobilized herbal remedies of chamomile and a succession / Student science – the Russian economy: materials scientific. conf. Stavropol, 2002. P. 131–132. (in Russian).
31. Kurkin V. A. et al. *Rhodiola rosea*: complex processing of raw materials. Pharmacy. 2006. No. 1. P. 40–42. (in Russian.)
32. Paliy A. E. Rabotyagov V. D. Biological-

- чески активные вещества *Lavandula x intermedia* Emeric ex Loisel (Lamiaceae) // Фармация и фармакология. 2016. №4. С. 46–54. DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-1(14)-46-54.
33. Олейникова Т.А., Степанова Э.Ф., Новиков О.О., Корниенко И.В. Исследование эффективности экстракции терпеноидов при комплексной переработке плодов можжевельника обыкновенного (*Juniperus communis* L.) // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2015. №22 (219). Вып. 32. С. 154–157.
34. Пучкова Т.В., Кошелева О.Э. Современные подходы к проблеме повышения эффективности растительных экстрактов, используемых в косметике // Дизайн и технологии. 2011. №25 (67). С. 57–67.
35. Белякова А.В. и др. Применение синтетических эфиров высших жирных кислот для экстрагирования листьев крапивы // Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т. 39, № 11. С. 35–39.
36. Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics. Final Report., January 14, 2015 [Electronic resource]. Access mode: <http://www.cir-safety.org/meeting/>.
37. Monice M. Fiume. Safety Assessment of propylene glycol, tripropylene glycol, and PPGs as Used in Cosmetics // Int. J. of Toxicology. – 2012. (Suppl 2). – Vol.31. – P. 245S–260S.
38. Пучкова Т.В. Энциклопедия ингредиентов для косметики и парфюмерии. – М.: Школа косметических химиков, 2015. – 408 с.
39. Botanicals: A Phytocosmetic Desk Reference (Frank S. D'Amelio Sr.), New York: CRC Press LLC, 1999. – 310 p.
40. Генель Л.С., Галкин М.Л., Сорокин С.С. Некоторые особенности применения теплоносителя на основе пропиленгликоля в холодильном оборудовании // Холодильная техника. ly active substances of *Lavandula X intermedia* Emeric EX Loisel (Lamiaceae). Pharmacy & pharmacology. 2016. Vol. 4 (1(14)). P. 46–54. DOI:10.19163/2307-9266-2016-4-1(14)-46-54. (in Russian).
33. Oleinikova T.A., Stepanova E.F., Novikov O.O., Kornienko I.V. The efficiency of terpenoids extraction in the complex processing technology of juniper berries study (*Juniperus communis* L.). Belgorod State University Scientific bulletin. 2015. Vol. 32, no.22. P. 154–157. (in Russian).
34. Puchkova T.V., Kosheleva O.E. Modern approaches to the problem of improving the efficiency of plant extracts used in cosmetics. Design and technology. 2011. No. 25 (67). P. 57– 67. (in Russian).
35. Belyakov A.V. et al. The use of synthetic esters of higher fatty acids for extraction of nettle leaves . Pharmaceutical chemistry journal. 2005.. Vol. 39, no. 11. P. 35–39. (in Russian).
36. Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics. Final Report. January 14, 2015. Available at: <http://www.cir-safety.org/meeting/>
37. Safety Assessment of propylene glycol, tripropylene glycol, and PPGs as Used in Cosmetics / Monice M. Fiume. Int J of Toxicology. 2012 (Suppl 2), 31. P. 245S–260S.
38. Puchkova T.V. Encyclopedia of ingredients for cosmetics and perfumes. M.: School of cosmetic chemists, 2015, P. 408. (in Russian).
39. Botanicals: A Phytocosmetic Desk Reference (Frank S. D'Amelio Sr.). 1999, New York: CRC Press LLC. P. 310.
40. Genel L.S., Galkin M.L., Sorokin S.S. Peculiarities of application of the coolant based on propylene glycol in refrigeration equipment. Refrigeration. 2000.

2000. №5[Electronic resource]. Access mode: <http://www.splast.ru/st1.htm>.
41. Сайт ООО ТПК «ЭИ-РЕСУРС». Продукция [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://glikol.ru/product.htm>.
42. Ляшков В.И., Потапочкин В.В. Вязкость водных растворов глицерина // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 1997. №3. С. 337–339.
43. Сампиев А.М., Пантюхина Е.В. Исследование по выбору экстрагента для получения экстракта донника лекарственного // Вестн. Воронежского гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2006. № 2. С. 361–363.
44. Стоянова А., Балинова-Цветкова А. Технология экстрактов лаванды для косметики // Известия вузов. Пищевая технология. 2000. №4. С. 63–64.
45. Переверткина И.В., Волков А.Д., Болотов В.М. Влияние глицерина на экстрагирование антоциановых пигментов из растительного сырья // Химия растительного сырья. 2011. №2. С. 187–188.
46. Саввин П.Н., Игнатова К.С., Ломакина А.Э. Особенности выделения антоцианов спиртами алифатического ряда // Вестник ВГУИТ. 2015. №2. С. 171–174.
47. Пучкова Т. Космецевтика: современная косметика интенсивного действия. – М.: Школа косметических химиков, 2010. – 192 с.
48. Шигабиева Ю.А., Богданова С.А., Галяметдинов Ю.Г. Влияние экстракта зеленого чая на структурно-механические свойства полимерных косметических гелей // Вестник Казанского технологического университета. 2014. Т. 17, № 18. С. 170–172.
49. Formulating Semisolid Products // Pharmaceutical Bulletin. 21 Edition: May 31, 2011. – P. 7 [Electronic resource]. Access mode: www.pharma.lubrizol.com.
- No. 5. Available at: <http://www.splast.ru/st1.htm> (in Russian).
41. The website of ООО ТПК “EI-RESURS”. Products. Available at: <http://glikol.ru/product.htm> (in Russian).
42. Lyashkov V.I., Potocki B.B. Viscosity of aqueous solutions of glycerol. Bulletin of Tambov University. A series of Natural and technical Sciences. 1997. No. 3, P. 337–339. (in Russian).
43. Sampiev A.M., E. Pantukhina E.V. A study on the selection of the extractant to obtain the extract of melilot. Vestn. Voronezh state University Bulletin. Ser.: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2006. No. 2. P. 361–363. (in Russian).
44. Stoyanova A., Balinova-Tsvetkova A. Technology lavender extracts for cosmetics. Food technology. 2000. No. 4. P. 63–64. (in Russian).
45. Perevertkina I. V., Volkov D. A., Bolotov V. M. The Effect of glycerol on the extraction of anthocyanin pigments from plant raw materials. Chemistry of plant raw materials. 2011. No. 2. P. 171–174. (in Russian).
46. Savvin P.N., Ignatova K.S., Lomakina A.E. Anthocyanins aliphatic alcohols extraction features. Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies. 2015, no. 2, Pp. 171–174. (in Russian).
47. Puchkova T. Cosmeceuticals: modern cosmetics intense action. M.: School of cosmetic chemists, 2010. P. 192. (in Russian).
48. Shabaeva Y. A., Bogdanova S. A., Galyametdinov Y. G. Effect of green tea extract on structural and mechanical properties of polymer gels cosmetic. Bulletin of the Kazan technological University. 2014. Vol. 17, no. 18. P. 170–172. (in Russian).
49. Formulating Semisolid Products . Pharmaceutical Bulletin. 21 Edition: May 31, 2011. P. 7. Available at: www.pharma.lubrizol.com.

50. Водно-пропиленгликолевые экстракты. Официальный сайт ООО «Королевфарма» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.korolevpharm.ru/dokumentatsiya/katalog-ekstraktov>.
51. Зилфикаров И.Н., Челомбитко В.А., Алиев А.М. Обработка лекарственного растительного сырья сжиженными газами и сверхкритическими флюидами. Пятигорск, 2007. 244 с.
52. Пелипенко Т.В. и др. Биологические активные вещества из CO₂-экстрактов из растительного сырья // Известия вузов. Пищевая технология. 1999. № 4. С. 12–14.
53. Лобанов В.Г., Щубко А.С. Жирнокислотный состав CO₂-экстрактов лекарственных растений // Известия вузов. Пищевая технология. 2007. №3. С. 23–24.
54. Сатдарова Ф.Ш., Куркин В.А. Лигнаны CO₂-экстракта плодов лимонника китайского // Химия растительного сырья. 2008. №3. С. 59–63.
55. Максудов Р.Н., Трemasов Е.Н., Новиков А.Е. и др. Исследование экстракции масла из семян амаранта и измерение растворимости сквалена в сверхкритическом диоксиде углерода // Вестник Казанского технол. ун-та. 2004. № 1–2. С. 172–176.
56. Шишкина А.А. Разработка технологии получения сверхкритического CO₂-экстракта бархатцев с высоким содержанием лютеина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – №1. – С. 164–165.
57. Александров А.Н., Улесов А.В., Ткаченко В.И. и др. Сравнительное изучение химического состава сверхкритических CO₂-экстрактов конкreta розы и розового масла (абсолю) // Химия растительного сырья. 2008. №2. С. 103–108.
58. Алиев А.М., Зилфикаров И.Н., Степанов Г.В., Гусейнова З.А. Анализ
50. Water-propilenglikole extracts. Official site LLC “Korolevka”. Available at: <http://www.korolevpharm.ru/dokumentatsiya/katalog-ekstraktov> (in Russian.)
51. Zilfikarov I. N., Chelombitko V. A., Aliyev A. M. Processing of medicinal plant raw material liquefied gases and supercritical fluids. Pyatigorsk, 2007. P. 244 (in Russian).
52. Pelipenko T.V. et al. [Biological active ingredients of CO₂-extracts from plant raw material] *Izvestiya vuzov. Food technology*. 1999. No. 4. P. 12–14 (in Russian).
53. Lobanov V.G., Dubko A.S. Fatty acid composition of CO₂-extracts of medicinal plants. *Food technology*. 2007. No. 3. P. 23–24. (in Russian).
54. Satdarova F.S., Kurkin V.A. Lignans Lignans CO₂-extract of schisandra fruit Chinese. *Chemistry of plant raw materials*. 2008. No. 3. P. 59–63. (in Russian).
55. Maksudov R.N. et al. Study on the extraction of oil from seeds of amaranth and measuring the solubility of squalene in supercritical carbon dioxide. *Vestnik Kazanskogo technological. Univ*. 2004. No. 1. P. 172–176. (in Russian).
56. Shishkin A.A. Development of technology for supercritical CO₂ marigold extract with a high content of lutein. *International journal of applied and fundamental research*. 2012. No. 1, Pp. 164–165. (in Russian).
57. Alexandrov A.N. et al. [Comparative study of the chemical composition of supercritical CO₂-extracts of rose concrete and rose oil (absolute)]. *Chemistry of plant raw materials*. 2008, no. 2. P. 103–108. (in Russian).
58. Aliev A.M., Zilfikarov I.N., Stepanov G.V., Guseynova Z.A. Analysis of sage

- экстрактов шалфея, полученных сверхкритической углекислотной экстракции // Химия растительного сырья. 2009. №1. С. 97–101.
59. Сизова Н.В., Попова И.Ю. Содержание антиоксидантов в экстрактах растительного сырья, полученных методом сверхкритической экстракции // Химико-фармацевтический журнал. 2006. Т.40, №4. С. 29–33.
60. Косман В.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г. Линганы масляного экстракта семян лимонника китайского (*Schisandra chinensis* Turcz. (Baill.)) // Химия растительного сырья. 2014. №4. С. 131–138. DOI: 10.14258/jcprm.201404319.
61. Косман В.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г. Сравнительное изучение содержания флавоноидов и кумаринов в некоторых препаратах ромашки аптечной // Химия растительного сырья. 2015. №1. С. 107–112. DOI: 10.14258/jcprm.201501417.
62. Усов А.П., Кожевникова О.В. Получение нативных фитопрепаратов для косметики экстракцией силиконами // Новые технологии. 2012. № 4.
63. Дубашинская Н.В., Хишова О.М., Шимко О.М. Характеристика способов получения экстрактов и их стандартизация (часть II) // Вестник фармации. 2007. №2 (36). С. 1–10.
64. Fraunhofer Institute for Process Engineering and Packaging IVV [Electronic resource]. Access mode: www.ivv.fraunhofer.de.
65. Lipoid Kosmetik [Electronic resource]. Access mode: http://www.in-cosmeticsasia.com/___novadocuments/83082?
66. Нужненко Н.С. Повышение эффективности экстракции // Сырье и упаковка для парфюмерии, косметики и бытовой химии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://cosmetic-industry.com/povyshenie-effektivnosti-ekstrakcii.html>.
- extracts obtained by supercritical carbon dioxide extraction. Chemistry of plant raw materials. 2009. No. 1. P. 97–101 (in Russian).
59. Sizova N. V., Popov I. Yu. The antioxidant content in extracts of plant materials, obtained by method of supercritical extraction. Pharmaceutical Chemistry journal. 2006. Vol. 40, no. 4. P. 29–33. (in Russian).
60. Kosman V.M., Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Makarov V.G. Lingani oil extract of seeds of *schisandra chinensis* (Schisandra chinensis Turcz. (Baill.)). Chemistry of plant raw materials. 2014, no. 4. P. 131–138. DOI: 10.14258/jcprm.201404319 (in Russian).
61. Kosman V.M., Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Makarov V.G. A comparative study of the content of flavonoids and coumarins in some preparations of *Matricaria chamomilla*. Chemistry of plant raw materials. 2015, no. 1. P. 107–112. DOI: 10.14258/jcprm.201501417. (in Russian).
62. Usov A.P. Kozhevnikov O.V. Obtaining native herbal remedies for cosmetic by extraction silicones. New technologies. 2012. No. 4. (in Russian).
63. Dubashinsky N.V., Hesova O.M., Shimko O.M. Characteristics of methods of obtaining extracts and their standardization (part II). Bulletin of pharmacy. 2007. No. 2 (36). P. 1–10. (in Russian).
64. Fraunhofer Institute for Process Engineering and Packaging IVV. Available at: www.ivv.fraunhofer.de.
65. Lipoid Kosmetik. Available at: http://www.in-cosmeticsasia.com/___novadocuments/83082?
66. Nuzhnenko N. Improving the efficiency of extraction. Raw materials & packaging for perfumery, cosmetics and household chemicals. Available at: <http://cosmetic-industry.com/povyshenie-effektivnosti-ekstrakcii.html> (in Russian).

* * *

* * *

Евсеева Снежана Борисовна – кандидат фармацевтических наук, ООО «Бивитекс», г. Нальчик. Область научных интересов: технология переработки природного сырья, технологические исследования лекарственных форм и косметических средств. E-mail: sbevseeva@yandex.ru

Сысеев Борис Борисович – доктор фармацевтических наук, доцент, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград. Область научных интересов: фармацевтическая технология, биотехнология, фармацевтическая система качества, биофармация, разработка лекарственных форм. E-mail: bsb500@yandex.ru

Evseeva Snezhana Borisovna – Candidate of Pharmaceutical Sciences. Biviteks ltd, Nalchik. Area of expertise: technology of natural raw materials processing, technological studies of dosage forms and cosmetic agents. E-mail: sbevseeva@yandex.ru.

Sysuev Boris Borisovich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Volgograd. Volgograd Scientific Medical Center, Volgograd. Area of expertise: pharmaceutical technology, biotechnology, pharmaceutical quality system, biopharmacy, dosage forms working out. E-mail: bsb500@yandex.ru.

УДК 615.45:616-002.5

**ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ:
АССОРТИМЕНТ, ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА,
ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ**

¹*М.Е. Ким, ¹К.Б. Мурзагулова, ²Э.Ф. Степанова*

¹*ФК «Ромат», г. Павлодар, Республика Казахстан*

²*Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия*

**ANTITUBERCULOSIS DRUG DOSAGE FORMS:
RANGE, KEY BENEFITS AND PROSPECTS
OF TECHNOLOGICAL IMPROVEMENT**

¹*M.E. Kim, ¹K.B. Murzagulova, ²E.F. Stepanova*

¹*Ph C “Romat”, Republic of Kazakhstan, Pavlodar city*

²*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk
E-mail: company@romat.kz*

Вопросы повышения эффективности противотуберкулезной терапии остаются одними из актуальных. Интерес к исследованию обусловлен высоким уровнем заболеваемости туберкулезом в Казахстане и Российской Федерации в настоящее время, в том числе с приобретенной лекарственной устойчивостью. Одной из причин, способствующих развитию приобретенной лекарственной устойчивости, является нарушение режима или прерывание пациентами лечения в связи с высокой токсичностью противотуберкулезных препаратов.

Целью исследования являлся обзор лекарственных форм, используемых в настоящее время противотуберкулезных лекарственных препаратов и путей их совершенствования.

Методы. Исследование проведено на основании анализа научной базы (eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca), патентной (kzpatents), справочной (Клифар, Регистр лекарственных средств) и технической литературы.

Interest to research in the development of new formulations of antituberculosis drugs due to the high incidence of tuberculosis in the Republic of Kazakhstan and the Russian Federation nowadays, including with acquired drug resistance. The reason for the development of acquired drug resistance is to interrupt the treatment of patients is the high toxicity of antituberculosis drugs. The improving the efficiency of antituberculosis therapy remains one of the most pressing.

The aim this study was to review the dosage forms of antituberculosis drugs currently used and the ways to improve them.

Methods. The study was conducted on the basis of scientific analysis (eLibrary database, PubMed, Cyberleninca), patent (kzpatents), reference (Klifar, Drugs register) and technical literature.

Результаты. Выявлено, что противотуберкулезные препараты выпускаются в форме таблеток, капсул, гранул для перорального применения и инъекционных растворов. Отмечены основные преимущества и недостатки используемых пероральных лекарственных форм: таблеток, в том числе покрытых оболочкой, диспергируемых таблеток, комбинированных таблеток, капсул, гранул, сиропов, суспензий. Прослежена необходимость разработки и внедрения в практику детских лекарственных форм противотуберкулезных препаратов. Имеются данные, касающиеся современных исследований в области использования ингаляционных лекарственных форм для лечения туберкулеза. Отмечена перспектива совершенствования эффективности направленного ингаляционного воздействия различных противотуберкулезных иммобилизованных лекарственных препаратов в составе липосом, неосом, нанокапсул, мицелл, микро- и наночастиц. Описана перспектива использования ректальных лекарственных форм. Отмечены достоинства и недостатки инъекционного способа введения препаратов в противотуберкулезной терапии. Отмечен рост интереса к молекулярному инкапсулированию лекарственных препаратов с циклодекстринами в связи с возможностью увеличения биодоступности, снижением вредного воздействия на желудочно-кишечный тракт, возможностью пролонгации, исключения взаимодействия несовместимых компонентов в комбинированных препаратах, защитой нестабильных веществ.

Заключение: анализ показал возможность совершенствования противотуберкулезных лекарственных средств за счет создания более комфортных для приема в различных условиях лекарственных форм, использования иммобилизованных противотуберкулезных препаратов, что позволяет добиться снижения токсичности, повышения биодоступности и пролонгированного действия.

Results. It was revealed that the antituberculosis drugs are available in the form of tablets, capsules, granules for oral use and injection solutions. The advantages and disadvantages of oral dosage forms of antituberculosis drugs: tablets, capsules, granules, syrups, suspensions are described. The importance of the development and implementation in practice of pediatric formulations of antituberculosis drugs is mentioned. The state of current research inhaled formulations for the treatment of tuberculosis is described. The prospects of directional inhalation exposure by immobilization of antituberculosis drugs in liposomes, niosomes, nanocapsules, micelles, micro- and nanoparticles are mentioned. The prospect of the rectal formulations use is described. The increase in interest in the molecular encapsulation of medicinal substances with cyclodextrins in connection with the possibility of increasing the bioavailability of active ingredients, reduce the harmful effects on the gastrointestinal tract, extension, elimination of interaction of incompatible components in combination preparations, the protection of unstable substances is marked.

Conclusion: the analysis showed the possibility of improving the antituberculosis drugs by creating more comfortable for the reception in the different conditions of dosage forms, as well as the use of antituberculosis drugs immobilization for reducing toxicity, increasing bioavailability and sustained action.

Ключевые слова: противотуберкулезные лекарственные препараты, лекарственные формы

Введение. В 90-е годы снова началась эпидемия туберкулеза и в настоящее время туберкулез представляет угрозу населению планеты не меньше, чем другие инфекционные заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения жертвами этой болезни в мире ежегодно становятся порядка 1,7 миллионов и ежедневно умирают около 5 тысяч человек.

Туберкулез – это излечимое заболевание. Но, по данным ВОЗ, в некоторых районах мира у каждого четвертого человека с туберкулезом развивается такая форма заболевания, которая не поддается стандартному продолжительному лечению противотуберкулезными препаратами первой линии, т.е. лекарственно-устойчивая форма. В настоящее время в Казахстане и Российской Федерации также наблюдается высокий уровень заболеваемости туберкулезом с приобретенной лекарственной устойчивостью. Одной из причин, способствующих развитию приобретенной лекарственной устойчивости, является нарушение режима или прерывание пациентами лечения, в связи с высокой токсичностью противотуберкулезных препаратов. Поэтому вопросы повышения эффективности противотуберкулезной терапии остаются одними из актуальных [1-3].

Целью исследования являлся обзор лекарственных форм, используемых в настоящее время противотуберкулезных лекарственных препаратов и перспективы их совершенствования.

Методы. Исследование проведено на основании анализа научной базы (Elibrary, PubMed, Cyberleninka), патентной (kzpatents), справочной (Клифар, Регистр лекарственных средств) и технической литературы.

Keywords: antituberculosis drugs, dosage forms

In the 1990-s the tuberculosis (TB) epidemic resumed and now tuberculosis is a threat to the planet's population not less than any other infectious disease. According to the World Health Organization, there are about 1.7 million victims of this disease in the world every year, and about 5 thousand people die every day.

Tuberculosis is a curable disease. Also, according to the WHO, in some parts of the world one in four people with tuberculosis develops form of the disease that does not respond to the standard long-term treatment with the first line antituberculosis (anti-TB) drugs. Currently, there is a high incidence of acquired drug resistant tuberculosis in Kazakhstan and in the Russian Federation as well. One of the reasons that contribute to the development of acquired drug resistance is an abnormality or interruption of the treatment by patients, due to the high toxicity of anti-TB drugs. Therefore, improvement of the TB treatment efficiency remains one of the most urgent issues [1-3].

The aim this study was to review the dosage forms of antituberculosis drugs currently used and the ways to improve them.

Methods. The study was conducted on the basis of scientific analysis (eLibrary database, PubMed, Cyberleninka), patent (kzpatents), reference (Klifar, Drugs register) and technical literature.

Results. The need to use several drugs at

Результаты. Спецификой лечения туберкулеза является необходимость использования нескольких лекарственных препаратов одновременно, наличие спектра побочных эффектов у большинства противотуберкулезных препаратов и длительность курса лечения. Поэтому эффективность и комфортность приема во многом определяется лекарственной формой противотуберкулезных средств [4].

Как показал анализ противотуберкулезных препаратов по данным Регистра лекарственных препаратов и Государственного реестра ЛС РФ (электронная версия), на настоящий момент они представлены следующими лекарственными формами (табл. 1) [5, 6].

the same time, the availability of the spectrum of side effects of most anti-TB drugs and the duration of treatment are the specificity of treatment of tuberculosis. Therefore, the efficiency and convenience of drug administration is largely determined by a dosage form of anti-TB drugs [4].

The analysis of anti-TB drugs revealed in accordance with data of the Drug Register and the State Drug Register of the Russian Federation (electronic version), now they are represented in the following dosage forms (Table 1) [5, 6].

Таблица 1 – Противотуберкулезные лекарственные препараты
Table 1 – Antituberculous drugs dosage forms

<i>Таблетки / Tablets</i>	
<i>Монокомпонентные / Monocomponent</i> (изониазид, этамбутол, пиразинамид, протионамид) / (isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, protionamid)	<i>Комбинированные / Combined</i> (протубэтам, протубпира, фтизоактив, фтизопирам В6) / (Protubetam, protubpira, phtizoaktiv, phtizopyramum B6)
<i>в т.ч. таблетки, покрытые оболочкой / including film-coated tablets</i>	
<i>Монокомпонентные / Monocomponent</i> (пиразинамид, протионамид, ПАСК, офлоксацин) / (pyrazinamide, protionamid, paraaminosalicylic acid, ofloxacin)	<i>Комбинированные / Combined</i> (изопаск, изозид комп, изокомб, комбитуб, ласлонвита, ломекомб, протиокомб, протубутин, протубвита, протуб-леме, протуб-2, протуб-3, протуб-4, протуб-5) / (isopask, isosid comp, isocomb, combitub, laslonvita, lomecomb, protiocomb, protubutin, protubvita, protub-lome, protub-2, protub-3, protub-4, protub-5)
<i>Капсулы / Capsules</i>	
<i>Монокомпонентные / Monocomponent</i> (рифампицин) / (rifampicin)	<i>Комбинированные / Combined</i> (теризидон плюс, теризидон+пиридоксин-Мак) / (terizidone+, terizidone+pyridoxine-Mak)
<i>Гранулы (гранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой) / Granules (enteric-coated pellets)</i>	
<i>Монокомпонентные / Monocomponent</i> МАК-ПАС / MAC-PAS	<i>Комбинированные / Combined</i> МАК-ПАС плюс / MAC-PAS PLUS

<i>Инъекционные растворы / Injection solutions</i>		
Растворы в ампулах (для инъекции, для внутримышечного/ внутривенного введения) / <i>Ampouled solutions (for injection, for intramuscular/ intravenous administration/ for injections)</i> (изониазид 10%, канамицина сульфат 5%) / (isoniazid 10%, kanamycin sulphate 5%)	Растворы во флаконах / <i>Solutions in bottles</i> (пасконат, офлоксацин, левофлоксацин, капреомицин, пасконат) / (pasconat, ofloxacin, levofloxacin, capreomycin, pasconat)	Лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций/инфузий / <i>Lyophilisate / powder for preparing a solution for injections / infusions</i> (рифампицин, стрептомицин, канамицин, хиксозид) / (rifampicin, streptomycin, kanamycin, hixozide)
Растворы в ампулах для ингаляций / <i>Ampouled solutions for inhalations</i> изониазид 10% / isoniazid 10%		

Как видно из таблицы 1, противотуберкулезные препараты выпускаются в форме таблеток, капсул, гранул для перорального применения и инъекционных растворов.

Пероральный способ, как правило, наиболее удобный и, обычно, самый безопасный и наименее дорогой. Тем не менее, его недостатками перорального способа могут считаться задержка начала действия и проявление эффекта первичного прохождения через печень. В ряде случаев отмечается замедленное всасывание, обусловленное физико-химическими свойствами препаратов и влиянием содержимого желудочно-кишечного тракта, а также рядом других факторов. В частности, антациды, особенно алюминий содержащие, уменьшают всасывание изониазида и этамбутола. При приеме этионамида в терапевтических дозах отмечаются значительные колебания его концентрации в крови, что обусловлено различным состоянием секреторной и моторной функции кишечника, степенью его наполнения пищевыми массами и т.д. Сопутствующий прием жирной пищи увеличивает степень абсорбции ПАСК [6, 7].

Ассортимент противотуберкулезных препаратов на региональных фармрынках, по данным маркетинговых исследований, включает преимущественно твердые лекарственные формы (таблетки, капсулы) – до 75%. Таблетированные лекарственные формы являются более предпочтительными (по

As seen from the table 1, anti-TB drugs are produced in the form of tablets, capsules, granules for oral use and injection solutions.

The oral way is usually the most convenient, and usually the safest and least expensive. Nevertheless, disadvantages of oral way are delayed onset of action and development of first pass effect via the liver. Furthermore, delayed absorption in some cases is noted due to the physicochemical properties of drugs, and the influence of the contents of the gastrointestinal tract as well as other factors. In particular, antacids, particularly containing aluminum, reduce the absorption of isoniazid and ethambutol. When receiving therapeutic doses of ethionamide, significant variations are marked in the blood concentration, which are caused by a different condition of secretory and motor function of the intestine, its degree of filling of edible mass, etc. Concomitant intake of fatty foods increases the degree of absorption of p-aminosalicylic acid [6, 7].

The range of anti-TB drugs in the regional pharmaceutical markets, according to market researches, includes mainly solid dosage forms (tablets, capsules) up to 75%.

данным литературы они составляют 96,2% предпочтений респондентов) в связи с длительностью приёма данной группы лекарственных средств [8, 9].

Среди таблетированных форм следует выделить таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Основные цели покрытия оболочкой – маскировка специфического вкуса некоторых препаратов, а также снижение частоты побочных эффектов. Использование, например, таблеток этионамида без покрытия практически в 90% случаях приводит к диспепсическим явлениям. В тоже время прием таблеток этионамида, покрытых оболочкой, по данным литературы, позволяет снизить частоту диспепсических расстройств и обеспечить длительно сохраняющийся уровень препарата в крови [4, 10].

Недостатком таблеток, покрытых пленочной оболочкой (протионамид), не имеющих, как правило, линии разлома, является невозможность ровно разделить таблетки на части, что бывает необходимо при их использовании в педиатрической практике, и что, в конечном итоге может привести к неточности дозирования [4].

Также невозможность обеспечения точности дозирования при использовании препаратов для взрослых в педиатрической практике отмечается и для такой лекарственной формы противотуберкулезных средств как капсулы (например, цикloserин, выпускаемый только в дозировке для взрослых) [4].

Сложности с точностью дозирования отмечаются и для противотуберкулезных средств в гранулах. В тоже время у этой формы имеются преимущества, среди которых следует выделить возможность достижения пролонгированного эффекта [4, 11].

Повышению эффективности лечения способствует использование комбинированных таблетированных противотуберкулезных препаратов, особенно на амбулаторном этапе лечения – пациент

Tablet dosage forms are preferable (according to the literature, they are 96.2% of the respondents preferences) in connection with the duration of administration of this group of drugs [8, 9].

Among tablet forms it is necessary to allocate film-coated tablets. The main purpose of coating is the masking of the specific taste of certain drugs, and reduction of the incidence of side effects. For example, the use of ethionamide tablets without coating results in dyspepsia in almost 90% of cases. At the same time the intake of ethionamide coated tablets, according to the literature, helps to reduce the frequency of dyspeptic disorders and provides long-lasting blood levels of the drug [4, 10].

A disadvantage of film-coated tablets (protionamid), which are usually without a score line, is the inability to evenly divide a tablet into parts, when it is necessary to use them in pediatric practice, and that can ultimately lead to dosing inaccuracies [4].

Also, the inability to ensure dosing accuracy when using drugs for adults and pediatric patients is observed for such a dosage form of anti-TB drugs as capsules (eg. cycloserine, only dosage for adults are manufactured abroad) [4].

Difficulties with dosing accuracy are marked for anti-TB drugs in pellets. At the same time this form has advantages, among which we should highlight the possibility of a prolonged effect achieving [4, 11].

The use of combined tablet anti-TB drugs, especially in the outpatient stage of treatment promotes the improvement of efficiency of treatment: a patient takes a smaller amount of finished dosage forms, includ-

принимает меньшее количество готовых лекарственных форм, в том числе за счет синергии действующих веществ и получает препараты в рациональной комбинации. Всемирный союз по борьбе с туберкулезом и заболеваниями органов дыхания в своих рекомендациях по химиотерапии считает целесообразным использование комбинаций препаратов в фиксированных дозах, поскольку такой подход исключает монотерапию и неточность дозирования. Комбинированные противотуберкулезные препараты удобны для больных, а также медицинского персонала и считаются надежным способом проведения контролируемой терапии. А возможность предотвращения лекарственной устойчивости при применении терапии комбинированными препаратами отмечается как их главное преимущество [7, 12, 13].

В виде комбинированных таблеток выпускаются собственно противотуберкулезные препараты, а также комбинации содержащих изониазид лекарственных средств с витамином В₆ (пиридоксином). Продолжительный приём большого количества противотуберкулезных препаратов часто приводит к отказу пациентов от лечения или нарушению режимов приема из-за сопутствующих нежелательных токсических реакций (в частности, изониазида), что является одной из причин развития множественной лекарственной устойчивости. Комбинации изониазида с витамином В₆ используют для снижения его токсичности [6].

К недостаткам комбинированных препаратов относят жестко фиксированные дозы, не позволяющие при необходимости менять концентрацию, несинхронность наступления эффекта, невозможность разнонаправленного сочетания с пищей. Кроме того, следует отметить определенные трудности при разработке технологии: обеспечение биодоступности всех компонентов композиции, обеспечение сочетания всех компонентов в

ing due to the synergy of active ingredients, and gets drugs in a rational combination. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases in its recommendations on chemotherapy deems it expedient to use combinations of drugs in fixed doses, because this approach eliminates the monotherapy and dosing inaccuracies. The combined anti-TB drugs are convenient for patients and medical staff and they are considered a reliable method of controlled therapy. And the opportunity to prevent drug resistance when used combined therapy drugs is noted as their greatest advantage [7, 12, 13].

In fact anti-TB drugs, as well as combinations, containing isoniazid with vitamin B₆ (pyridoxine) are produced in the form of combined tablets. Long intake of a large number of anti-TB drugs often leads to a refusal of patients from treatment or violations of intake conditions due to concomitant adverse toxic reactions (eg, isoniazid), which are one of the causes of multidrug resistance. Isoniazid combinations with vitamin B₆ are used to reduce its toxicity [6].

Disadvantages of combined preparations include rigidly fixed doses, which are not capable of changing a concentration if necessary, the asynchrony of onset of effect, the inability to multi-directional combination with food. Furthermore, it should be noted certain difficulties in the development of technology: the provision of bioavailability of all the components of the composition, the provision of a combination of all the components in the combined tablets, certain features of the technology caused by the need of selection of suitable conditions of

комбинированных таблетках, некоторые особенности технологии, вызванные необходимостью подбора приемлемых условий таблетирования для всех компонентов [13, 14].

Поэтому актуальной остается разработка таблеток, лишенных этих недостатков, например, ородисперсных (диспергируемых, форма «солнотаб»). Ородисперсные таблетки – это таблетки или пористые массы в форме таблеток, распадающиеся или растворяющиеся в полости рта в течение менее 3 минут без приема воды. Их преимущества заключаются в следующем: увеличение адсорбции лекарственного препарата, минимизация первого этапа всасывания, повышение безопасности и эффективности наряду с возможностью длительного хранения благодаря твердой таблетированной форме.

Кроме того, отмечается ряд преимуществ использования диспергируемых таблеток непосредственно для пациента: таблетки легче глотать, не требуется запивать водой, т.е. возможен прием без воды в любом месте, в любое время. Все это дает возможность их назначения детям, людям пожилого возраста, а также другим группам пациентов, испытывающих трудности с традиционным пероральным приемом лекарственных препаратов [15, 16].

В последнее время диспергируемые таблетки рассматриваются как альтернатива суспензиям, сиропам и традиционным таблеткам для повышения эффективности антибактериальной терапии, в частности туберкулеза. Особенностью диспергируемых таблеток также является включение действующего вещества в микрочастицы, что защищает его от неблагоприятного воздействия кислой среды желудка и ферментов. А частичное всасывание препаратов из диспергируемых таблеток в полости рта позволяет в определенной степени избежать эффекта «первичного» прохождения препарата через печень. Лекарственные препара-

tableting for all components [13, 14].

Therefore, the actual problem remains the development of the tablets which are free from these disadvantages, for example, orodispersible (dispersible, “soljutable” form). Orodispersible tablets are tablets or porous mass in the form of tablets, disintegrating or dissolving in the mouth in less than three minutes without taking water. Their advantages are as follows: the increase of drug absorption, minimization of the first stage of absorption, the increase of safety and efficiency, along with the possibility of long-term storage due to solid tablet form.

Furthermore, there are a number of advantages of using the dispersible tablets directly to the patient: the tablets are easier to swallow, it is not necessary to drink water, i.e. they can be taken without water at any place at any time. All this offers the possibility to use them for children, the elderly and other groups of patients who have difficulty with conventional oral administration of drugs [15, 16].]

Recently dispersible tablets are considered as an alternative to suspensions, syrups and conventional tablets to enhance the effectiveness of antibiotic therapy, particularly tuberculosis. A feature of the dispersible tablets is the incorporation as active substance in microparticles to protect it from adverse effects of the acidic environment of the stomach and enzymes. A partial absorption of drugs from the dispersible tablets in the mouth makes it possible on some extent to avoid the effect of “primary” drug passing through liver. Drugs in this form also possess additional advantages in low incidence of microbial resistance to them,

ты в такой форме обладают и дополнительными преимуществами в отношении низкой частоты развития к ним устойчивости микроорганизмов, т.к. характеризуются улучшенными фармакокинетическими свойствами [16].

На базе ФК «Ромат» (Республика Казахстан) проводятся исследования по разработке диспергируемых в полости рта таблеток противотуберкулезных лекарственных препаратов (изониазида, рифампицина, этамбутола, пиразинамида). При проведении доклинического исследования безопасности лекарственных препаратов Этамбутол-Д, Изониазид-Д (таблетки, диспергируемые в полости рта) были доказаны их отличительные преимущества: минимизация первого этапа всасывания за счет растворения лекарственного вещества в полости рта и адсорбции из слюны, увеличение скорости адсорбции, повышение общей биодоступности, повышение безопасности и эффективности [17, 18].

Оценка клинической эффективности препарата Изониазид-Д и Этамбутола-Д, в Национальном центре проблем туберкулеза (Республика Казахстан), показала целесообразность использования препаратов в комплексной терапии впервые выявленного туберкулеза легких. По данным клинических исследований, в результате использования Изониазид-Д и Этамбутол-Д в форме диспергируемых таблеток, достигается выраженный терапевтический эффект: исчезновение симптомов интоксикации, конверсия мазка, хорошая переносимость и положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтрации и уплотнения очагов, уменьшения в размерах деструктивных изменений [19].

Одной из альтернативных пероральных лекарственных форм являются пероральные жидкие формы – сиропы, растворы и суспензии. Эти лекарственные формы обеспечивают более комфортный прием, чем традиционные таблетирован-

because they are characterized improved pharmacokinetic properties [16].

Researches on the development of oral dispersible tablets of anti-TB drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide) are carried out in PhC “Romat” (Kazakhstan). During the pre-clinical safety studies of drugs Ethambutol-D, Isoniazid-D (orally disintegrating tablet), their distinctive advantages were proved: minimization of the first stage of absorption due to dissolution of the drug in the mouth and the adsorption from the saliva, the increase of the adsorption rate, the rise of the total bioavailability, the improvement of safety and efficacy [17, 18].

Evaluation of the clinical efficacy of the drug Isoniazid-D and Ethambutol-D in the National Center for Tuberculosis Problems (Republic of Kazakhstan) showed the feasibility of using drugs in the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis [3]. According to data of clinical studies, when Isoniazid-D and Ethambutol-D in the form of dispersible tablets are used, a prominent therapeutic effect happens: the disappearance of symptoms of intoxication, the conversion of smear, good tolerability and a positive X-ray dynamics in the form of resorption of infiltration and sealing lesions, the decrease of destructive changes in size [19].

One of alternative oral dosage forms are oral liquid forms: syrups, solutions and suspensions. These dosage forms provide a more comfortable administration than conventional tablet forms, they possess greater bioavailability, corrected taste [20, 21]. As an example, isoniazid syrup 100mg / 5ml,

ные, обладают большей биодоступностью, скорректированным вкусом [20, 21]. В качестве примера можно привести сироп изониазида 100мг/5мл, который выпускается на Украине и поставляется в страны СНГ (Азербайджан, Грузия, Казахстан, Узбекистан, Молдова и др.). По заявлению производителя использование изониазида в форме сиропа показано детям, а также больным туберкулезом взрослым, с сопутствующей патологией системы пищеварения (гастрит, язвенная болезнь желудка и т.д.). Благодаря точности дозирования, меньшему раздражающему действию на органы пищеварения, а также приятному вкусу и запаху, использование изониазида в форме сиропа позволяет удобно и безопасно проводить профилактику и лечение туберкулеза [22].

В качестве еще одного примера жидких лекарственных форм противотуберкулезных препаратов можно отметить суспензию моксифлоксацина, приготавливаемую экстенпорально, что позволяет использовать более точную дозировку и давать лекарство детям. Тем не менее, отмечается, что приготовление этой формы требует определенного уровня обучения и ресурсов (вода очищенная, которой может не быть в свободном доступе).

Приготавливаемая экстенпорально суспензия все же является формой, далекой от идеала, поэтому приветствуется производство промышленных форм, как например, выпускаемая в США педиатрическая форма – раствор левофлоксацина для перорального применения, 25 мг/мл [4].

Второй по частоте использования способ – парентеральный, имеет самую высокую биодоступность и исключает эффект первичного прохождения через печень и воздействие факторов желудочно-кишечного тракта. Кроме того, данный способ обеспечивает контроль фактической дозы вводимых препаратов. Однако парентеральное введение часто воспринимается как болезненный спо-

which is produced in Ukraine and exported to the CIS countries (Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Uzbekistan, Moldova and others.). According to the manufacturer, the use of isoniazid in the form of a syrup is indicated for children as well as adults, suffering from TB, with concomitant diseases of the digestive system (gastritis, gastric ulcer, etc.). Due to the accuracy of dosing, less irritating effect on the digestive organs, as well as a pleasant taste and smell, the use of isoniazid in the form of a syrup let you carry out prevention and treatment of tuberculosis conveniently and safely [22].

As another example of liquid forms of anti-TB drugs it can be noted a suspension of moxifloxacin, prepared extemporaneously, which makes it possible to use a more accurate dosing and give the drug to children. However, it is noted that the preparation of this form requires a certain level of learning and resources (purified water), which may be absent in many countries and regions.

Extemporaneously prepared suspension is still a form far from an ideal one, therefore the production of industrial forms such as a pediatric form - oral solution of Levofloxacin, 25mg / mL, produced in the US, is encouraged [4].

The second frequent way of the administration is a parenteral one, it has the highest bioavailability and eliminates the first pass effect through the liver and exposures of the factors of the gastrointestinal tract. Furthermore, this way provides a control of the actual dose of administered drugs. However, parenteral administration is often perceived as a painful way of administration, which is aggravated by the fact that the course of

соб введения, что усугубляется тем, что курс терапии противотуберкулезными препаратами длителен (до 6 мес.), это вызывает дискомфорт у пациента, а также дополнительно требует присутствия медицинских работников [7, 23].

Для таких противотуберкулезных препаратов как изониазид, рифампицин, ПАСК, инъекционный способ является альтернативой пероральному. Но, например, амикацин, как и другие антибиотики-аминогликозиды, не применяется перорально, т.к. препараты не всасываются из желудочно-кишечного тракта. Амикацин производится как в форме порошка для инъекций, так и раствора для инъекций, последнее более комфортно, т.к. не требуется растворение порошка [4].

Еще одним из способов введения противотуберкулезных лекарственных препаратов, практически не используемым, но весьма перспективным, является ректальный способ введения. Он позволяет осуществлять терапию при затрудненных случаях, когда пероральное применение противотуберкулезных лекарственных препаратов не возможно. Имеются данные, что при введении 0,5 г этионамида в свечах ректально отмечается такой же его уровень, как и при назначении в той же дозе в виде кишечнорастворимых таблеток [10, 24]. Однако и он имеет ряд недостатков: вызывает чувство дискомфорта, противопоказан при заболеваниях прямой кишки. В клинических исследованиях показана возможность использования экстенпорально приготовленных свечей с рифмапицином. Имеются данные доклинических исследований, свидетельствующие об эффективности использования рифампицина в форме свечей на основе масла какао [24, 25].

Имеются данные о ректальном использовании ультраэмульсии лецитина и комплекса противотуберкулезных препаратов изониазида, рифампицина, канамицина, приготовленных *ex tempore*, в сочетании с приемом внутрь пирazi-

treatment with anti-TB drugs is long (up to 6 months), it causes discomfort to the patient, as well as additionally requires the presence of medical staff [7, 23].

For such anti-TB drugs as isoniazid, rifampicin, PAS, the injection way is an alternative to oral administration. But, for example, amikacin, like other antibiotics - aminoglycosides, is not administered orally, since the drugs are not absorbed from the gastrointestinal tract. Amikacin is produced in the form of powder for injection, and solution for injection, the latter is more comfortable because it does not require dissolution of the powder [4].

Another way of administration of anti-TB drugs, which is hardly used but quite promising, is a rectal method of administration. It makes it possible to carry out the therapy when oral administration of anti-TB drugs is not possible. There are findings that the administration of 0.5 g ethionamide in forms of rectal suppositories has the same level as when administered in the same dosage form of enteric tablets [10, 24]. However, it has several disadvantages: it causes discomfort; it is contraindicated in diseases of the rectum. The possibility of the use of extemporaneously prepared suppositories of rifampicin is shown in clinical studies. There are findings of preclinical studies demonstrating the effectiveness of the use of rifampicin in the form of suppositories based on cocoa butter [24, 25].

There are findings of rectal use of ultra-emulsion of lecithin and a complex of anti-TB drugs of isoniazid, rifampicin, kanamycin, prepared *ex tempore* in combination with oral pyrazinamide and ethambutol.

намида и этамбутола. По результатам клинического исследования доказана высокая эффективность и хорошая переносимость ректального способа введения ультраэмульсии этих противотуберкулезных препаратов в терапии деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза лёгких у впервые выявленных больных [24].

В последнее время в научной литературе рассматривается как такой способ введения противотуберкулезных лекарственных средств как ингаляционный. В Российской Федерации выпускается препарат раствор изониазида, предназначенный, в том числе, и для ингаляционного введения. Ингаляционная терапия туберкулеза легких может проводиться на фоне базисной химиотерапии как дополнительная [7, 24].

Существует мнение, что при туберкулезе легких аэрозольтерапия противопоказана, поскольку может спровоцировать легочное кровотечение. Но, можно отметить преимущества современной небулайзерной аэрозольной терапии, при которой противотуберкулезные лекарственные вещества могут попадать сразу в легкие как орган-мишень, минуя длительный путь доставки. По мнению ряда авторов, использование современных небулайзеров позволяет проводить терапию в более щадящем режиме и обеспечивать доставку до 70% частиц в легкие [27].

Имеются данные исследований *in vivo* по совершенствованию эффективности направленного ингаляционного воздействия различных противотуберкулезных лекарственных иммобилизованных препаратов в составе липосом, неосом, нанокапсул, мицелл, микро- и наночастиц. Использование иммобилизованных противотуберкулезных препаратов предлагает защиту препарата от метаболизма в легких, а также пролонгированное высвобождение лекарственного средства [28].

Использование микрочастиц с пролонгированным высвобождением позволит

According to the results of clinical studies, it have been proven the high efficacy and good tolerability of the rectal way of administration ultra-emulsion of anti-TB drugs in the treatment of destructive infiltrative and disseminated pulmonary tuberculosis in newly diagnosed patients [24].

Recently an inhalation is considered as a way of administration of anti-TB drugs in the scientific literature. Drug of isoniazid solution is produced in the Russian Federation, designed for administration through inhalation as well. Inhalation therapy of pulmonary tuberculosis can be carried out as an optional chemotherapy for the background chemotherapy [7, 24].

It is believed that aerosol therapy is contraindicated in pulmonary tuberculosis, since it can provoke pulmonary hemorrhage. It may be noted the advantages of modern inhalation aerosol therapy, in which the anti-TB drugs can enter directly into the lungs as a target organ, bypassing the long way of delivery. According to opinions of some authors, the use of modern nebulizers allows to carry out the therapy in dose-sparing regime and provide the delivery of up to 70% of particles to the lungs [27].

There are findings of *in vivo* studies on the improvement of the efficiency of the directional inhalation exposure to various antituberculous immobilized drugs in the composition of liposomes, niosomes, nanocapsules, micelles, micro- and nanoparticles. The use of immobilized anti-tuberculosis drugs offers the protection of the drug against the metabolism in the lungs and prolonged drug release [28].

The use of microparticles with sustained

уменьшить частоту применения противотуберкулезных препаратов и их дозировки, уменьшить побочные эффекты, связанные с длительной пероральной противотуберкулезной терапией. Кроме того, микрокапсулы с лекарственным средством могут эффективно проникать в легочные альвеолы, а затем могут создавать высокие внутриклеточные концентрации лекарственного средства в легочных макрофагах, где локализуются микобактерии [28, 29].

Имеются сведения об обнаружении противотуберкулезных препаратов (рифампицина, изониазида, пиразинамида, этамбутола) при введении в форме микрокапсул и наночастиц в течение более длительного периода времени в сравнении со свободной формой препаратов в исследованиях на животных [28].

Возрос интерес к молекулярному инкапсулированию лекарственных субстанций с циклодекстринами, в связи с доказанным в результате доклинических исследований возможным увеличением биодоступности действующих веществ, снижением вредного воздействия на желудочно-кишечный тракт, возможностью пролонгации, исключения взаимодействия несовместимых компонентов в комбинированных препаратах, защитой нестабильных веществ от воздействия света, влаги. Так, исследования возможности включения рифампицина и пиразинамида циклодекстринов показали выраженную антибактериальную активность комплекса, обусловленную повышенной способностью проникать в клетки микобактерий. Имеются также данные о возможности снижения токсичности изониазида инкапсулированием с циклодекстринами [17, 30].

Заключение. Таким образом, современные противотуберкулезные препараты представлены преимущественно лекарственными формами: пероральными (таблетки, капсулы, сиропы, суспензии) и инъекционными. Как перспективная форма рассматриваются ректальные суп-

release will reduce the frequency of the use of anti-TB drugs and their dosage, reduce side effects associated with long-term oral anti-tuberculosis therapy. Moreover, the drug microparticles can effectively penetrate into the pulmonary alveoli, and may then generate high intracellular drug concentrations in lung macrophages, where mycobacteria are concentrated [28, 29].

There are findings about detection of anti-TB drugs (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol) when administered in the form of nanocapsules and nanoparticles for a long time in comparison with the free form of drugs in animal studies [28].

Interest in molecular encapsulation of medicinal substances with cyclodextrins is enhanced, in connection with a possible increase in the bioavailability of the active ingredients, the reduction the harmful effects on the gastrointestinal tract, the possibility of extension, elimination of interaction of incompatible components in combined preparations, the protection of unstable substances on exposure to light and moisture, as a proven result of pre-clinical studies. So, studies of the possibility of incorporation of cyclodextrin in rifampicin and pyrazinamide showed prominent antibacterial activity of the complex, due to the increased ability to penetrate the mycobacterial cells. There is also evidence of the possibility of reduction of the toxicity of isoniazid via encapsulation with cyclodextrins [17, 30].

Conclusion. Thus, the modern anti-TB drugs are mainly presented by dosage forms: oral (tablets, capsules, syrups and

позитории. Основными целями при совершенствовании лекарственных противотуберкулезных препаратов являются снижение токсичности, улучшение комфортности приема препарата, увеличение биодоступности и эффективности терапии. Это возможно осуществить в том числе за счет расширения ассортимента пероральных жидких лекарственных форм, таблеток, диспергируемых в полости рта, использования инновационных технологий при разработке лекарственной формы (включение лекарственных препаратов в наночастицы, микро- и нанокапсулы, липосомы и др.).

Библиографический список

1. Stop TB Partnership and World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2011–2015. Geneva, World Health Organization, 2010. 89 p.
2. Global report on surveillance and response «Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB)» / WHO, 2010. P. 1–71.
3. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411). 21 p.
4. Медикаменты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза под микроскопом. Отчет Международного Союза борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями. – Женева, 2011. – 46 с.
5. Клифар. Internet-версия Государственного Реестра ЛС [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cliphar.ru/products/cliphar-gosreestr>.
6. Регистр лекарственных средств (РЛС) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru>.
7. Тихонов А.И. Биофармация: уч. для студ. фармац. вузов и фак. – Харьков: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.

suspensions) and injectable. Rectal suppositories are considered as a promising form. The main goals in improving drug anti-TB drugs are the reduction of toxicity, the improvement of the drug intake comfort, the rise of bioavailability and efficacy of treatment. This can be realized, including expansion of the product range of oral liquid forms, tablets, orally dispersible, the use of innovative technologies (incorporation of drugs in the form of nanoparticles, micro- and nanocapsules, liposomes).

References

1. Stop TB Partnership and World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2011–2015 / Geneva, World Health Organization, 2010. 89 p.
2. Global report on surveillance and response «Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB)» / WHO, 2010. P. 1–71.
3. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009 / Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411). 21 p.
4. Medicines for the treatment of drug-resistant tuberculosis under the microscope. Report of the International Union against tuberculosis and lung diseases. Geneva, 2011. – P. 46.
5. Cliphar. Internet-version of the State Register of drugs. Available at: <http://www.cliphar.ru/products/cliphar-gosreestr> (in Russian).
6. Register of medicines (RLS). Available at: <http://www.rlsnet.ru>. (in Russian).
7. Tihonov A.I. Biopharmacy: academic for students Pharmaceutical universities and faculty. – H.: Izd-vo NfaU, 2003, 240 p. (in Russian).

8. Гацан В.В., Товсултанов А.А., Еманова А.М. Анализ ассортимента противотуберкулёзных лекарственных средств, применяемых в Чеченской Республике // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2011. Вып. 66. С. 681–683.
9. Кулик В.В. Анализ состояния лекарственной помощи больным туберкулёзом // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2013. – Вып. 68. – С. 410–411.
10. Петров А.Ю. Разработка составов и технологические обоснования таблеток этионамида // Уральское медицинское обозрение. – 2001. – №1(32). – С. 79–81
11. Ушакова В.А., Овчаренко А.П., Компанцева Е.В., Кузнецова Л.С. Обоснование состава и антимикробная активность гранул, содержащих изониазид и этамбутол гидрохлорид // Вестник ВолгГМУ. 2006. №1(17).
12. Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докторова О.Н., Баринбойм О.Н. Эффективность комбинированных химиопрепаратов при лечении больных туберкулезом с высоким риском лекарственной устойчивости *m. tuberculosis* // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. Вып. 2. С. 46–51.
13. Ramesh Panchagnula et al. Fixed-dose combinations for tuberculosis: lessons learned from a clinical, formulation and regulatory perspective. Department of Pharmaceutics National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER). India, 2004. P. 1–40.
14. Мурзагулова К. Б., Ким М.Е., Тулегенова А.О., Кузденбаева Р.С. К вопросу о стабильности комбинированных противотуберкулёзных препаратов // Фармация Казахстана. 2009. № 3. С. 18–22.
8. Gazan V.V., Tovsultanov A.A., Emanova A.M. Analysis of the range of drugs used in the Chechen Republic. Development, research and marketing of pharmaceutical products: collected papers works. Pyatigorsk: PGFA, 2011. Vol. 66. P. 681–683 (in Russian).
9. Kulik V.V. Analysis of the status of the medicinal help sick tuberculosis. Development, research and marketing of pharmaceutical products: collected papers works. Pyatigorsk: PGFA, 2013, Vol. 68. P. 681–683. (in Russian).
10. Petrov A. Yu. The development of compositions and technological substantiation of the tablets of ethionamide. Ural medical review. 2001. No. 1 (32). P. 79–81. (in Russian.)
11. Ushakov V. A., Ovcharenko L. P., Kompantseva E. V., Kuznetsova L. The study of the composition and antimicrobial activity of granules containing isoniazid and ethambutol hydrochloride. Vestnik of Volgograd state medical University. 2006. No.1 (17). P. 55 – 59.
12. Morozova T.I., Parolina L.E., Doktorova N.P., Barinboim O.N. The efficacy of combined chemotherapy in the treatment of TB patients with a high risk of drug resistance *m.tuberculosis*. Bulletin of contemporary clinical medicine. 2013. Vol. 6, no. 2. P. 46–51 (in Russian).
13. Ramesh Panchagnula et al. Fixed-dose combinations for tuberculosis: lessons learned from a clinical, formulation and regulatory perspective. Department of Pharmaceutics National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER). India, 2004. P. 1–40.
14. Murzagulova K. B., Kim M. E., Tulegenov, A. O., R. S. Kuzenbaeva K To the question of stability of combined anti-TB drugs. Pharmacy Kazakhstan. 2009. No. 3. P. 18–22 (in Russian).

15. Шевченко А.М., Ковалевская Е.Г. Технологические особенности разработки состава и способов производства ородисперсных лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 6. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://pharmjournal.ru/articles/stati>.
16. Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма Солутаб // Врач. – 2007. – №3. – С. 63–66.
17. Ким М.Е., Мурзагулова К.Б., Степанова Э.Ф. Исследование биодоступности лекарственного препарата Изониазид-Д таблетки диспергируемые // Фундаментальные исследования. 2014. №3 (часть 4). С. 766–769.
18. Ким М.Е. и др. Сравнительная фармакокинетика и относительная биодоступность нового отечественного препарата РИЗЕФ-Д // Фармация Казахстана. 2010. №10. С.18 – 21.
19. Пат. 30327 РК Сагинтаева Г. Л. и др. Способ лечения туберкулеза легких [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://kzpatents.com/2015/06/15>.
20. Ким М.Е., Степанова Э.Ф., Евсеева С.Б. Сиропа: состав, технология, современное состояние исследований (обзор литературы) // Фармация и фармакология. 2014. №3(4). С. 7–14. DOI [http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-3\(4\)-7-14](http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-3(4)-7-14).
21. Саенко А.Ю., Степанова Э.Ф., Олымская И.С. Разработка состава противотуберкулезного сиропа с этионамидом // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2006. Вып. 68. С. 131–132.
22. Изониазид сироп. Юрия Фарм. Продукция [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.uf.ua/product/yzonyazyd-syrop/>
23. Фисенко В. Противотуберкулезные средства: принципы действия, побоч-
15. Shevchenko A.M., Kovalevskaya E.G. Technological features of the development and production methods orodispersible tablets. Drug Development & Registration. 2015. No. 6. Available at: <http://pharmjournal.ru/articles/stati>.
16. Ushkalova E. The value of dosage forms for rational antibiotic therapy. Dosage form of Solutab. Doctor. 2007. No. 3. P. 63–66 (in Russian).
17. Kim M.E., Murzagulova K.B., Stepanova E.F. Bioavailability of drug Isoniazid-D tablets dispersible research. Fundamental research. 2014. No. 3 (p. 4). P. 766–769 (in Russian).
18. Kim M.E. et al. Comparative pharmacokinetics and relative bioavailability of the new domestic preparation RIZEF-D. Pharmacy Kazakhstan. 2010. No. 10. P. 18–21 (in Russian).
19. Pat 30327 RK Sagintaeva G. L. et al. Method of treatment of pulmonary tuberculosis. Available at: <http://kzpatents.com/2015/06/15> (in Russian).
20. Kim M.E., Stepanova E.F., Evseeva S.B. Syrups: composition, technology, current state of research (review). Pharmacy & Pharmacology. 2014. №3 (4). P. 7-14. DOI [http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-3\(4\)-7-14](http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-3(4)-7-14). (in Russian).
21. Saenko A. Yu., Stepanova E. F., Olymsky I. S. Development of the composition of TB with ciprofloxacin syrup. Development, research and marketing of pharmaceutical products: collected papers works. Pyatigorsk: PGFA, 2006. Vol. 68. P. 131–132 (in Russian).
22. Isoniazid syrup. Yuri Farm. Products. Available at: <http://www.uf.ua/product/yzonyazyd-syrop/> (in Russian).
23. Fisenko V. TB facilities: principles of action, side effects and prospects

- ные эффекты и перспективы создания новых лекарственных препаратов // Врач. – 2006. – № 12. – С. 30–35.
24. Медведев С.А., Нарышкина С.Л. Эффективность применения лецитиновой ультраэмульсии противотуберкулёзных препаратов в лечении впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких // Сибирское медицинское обозрение. 2009. Т. 60, № 6.
25. Tsubota N., Tanimukai S. A clinical experience of rifampicin suppository for the treatment of pulmonary tuberculosis // Kekkaku. 2015. Jun; 90(6). P. 543–547.
26. Борисова О.А., Молдавер Б.Л., Александрова А.Е. Применение суппозиториев с рифампицином для лечения туберкулеза // Фармация в XXI веке: инновации и традиции: тез. докл. Междунар. науч. конф. СПб., 1999. С. 49.
27. Бойко А.В. Застосування аерозольної терапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень // Актуальна інфектологія. – 2014. – №4(5). – С. 70–74.
28. Shegokar Ranjita A., Shaal Loaye, Mitri Khalil. Present Status of Nanoparticle Research for Treatment of Tuberculosis // J. Pharm. Pharmaceut Sci. (www.cspsCanada.org). 2011. Vol. 14(1). P.100–116.
29. Магхраби Ж., Можокина Г.Н., Аляутдин Р.Н. и др. Разработка и фармакологическое изучение наносомальных форм некоторых противотуберкулёзных препаратов // Российский медицинский журнал. 2012. №2. С. 33–35.
30. Hirayama F., Uekama K. Cyclodextrin-based controlled drug release system // Adv. Drug Deliv. Rev. 1999. № 36. P. 125–141.
- of development of new drugs. Doctor. 2006. No.12. P. 30-35. (in Russian).
24. Medvedev S.A., Naryshkina S.L. The efficacy of lecithin ultrapulse of anti-TB drugs in the treatment of newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis. Siberian medical review. 2009. Vol. 60, no. 6 (in Russian).
25. Tsubota N., Tanimukai S. A. Clinical experience of rifampicin suppository for the treatment of pulmonary tuberculosis. Kekkaku. 2015. Jun; 90(6). P. 543–547.
26. Borisova O.A., Moldaver B.L., Aleksandrova A.E. The use of suppositories with rifampicin for treatment of tuberculosis. Pharmacy in the XXI century: innovations and traditions: proc. dokl. intern. scientific. conf., SPb, 1999. P. 49. (in Russian).
27. Boiko A.V. The use of aerosol therapy in patients with drug-resistant tuberculosis. The Actual infectology. 2014. № 4 (5). P. 70–74. (in Russian).
28. Shegokar Ranjita A., Shaal Loaye, Mitri Khalil Present status of nanoparticle research for treatment of tuberculosis. J Pharm Pharmaceut Sci (www.cspsCanada.org). 2011. Vol. 14(1). P. 100–116.
29. Maghraby Zh., Mozhokina G.N., Alyautdin R.N. et al. Development and pharmacological study of nanosomal forms of certain anti-TB drugs. Russian medical journal. 2012. No. 2. P. 33–35.
30. Hirayama F., Uekama K. Cyclodextrin-based controlled drug release system. Adv. Drug Deliv. Rev. 1999. No. 36. P. 125–141.

* * *

Ким Марина Емельяновна – кандидат фармацевтических наук, компания «Ромат», Республика Казахстан, г. Павлодар. Область научных интересов: разработка инновационных лекарственных форм противотуберкулезных препаратов. E-mail: company@romat.kz

Мурзагулова Кунназ Баймухановна – доктор химических наук, компания «Ромат», Республика Казахстан, г. Павлодар. Область научных интересов: разработка инновационных лекарственных препаратов. E-mail: vpn@romat.kz

Степанова Элеонора Федоровна – доктор фармацевтических наук, профессор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск. Область научных интересов: технология переработки природного сырья, технологические исследования традиционных и инновационных лекарственных форм. E-mail: e.f.stepanova@mail.ru

* * *

Kim Marina Emelyanovna - Candidate of Pharmaceutical Sciences, Romat ltd, Republic of Kazakhstan, Pavlodar. Area of expertise: working out of innovative drugs. E-mail: company@romat.kz

Murzagulova Kunnaz Baymukhanovna – Doctor of Chemical Sciences, Romat ltd, Republic of Kazakhstan, Pavlodar. Area of expertise: working out of innovative drugs. E-mail: vpn@romat.kz

Stepanova Eleonora Fyodorovna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor; Professor of the Department of the Technology of Drugs at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Area of expertise: technology of natural raw materials processing, technological studies of traditional and innovative dosage forms. E-mail: EFStepanova@yandex.ru

УДК 615.322:582.681.81:581.44'45:543.422.3

**ИЗУЧЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ИВЫ ТРЕХТЫЧИНКОВОЙ (SALIX TRIANDRA L.),
ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ****Е.Г. Санникова, О.И. Попова, О.О. Фролова, А.Ю. Айрапетова***Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал
ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия***DETERMINATION OF FLAVONOIDS OF WILLOW TRIANDRA
(SALIX TRIANDRA L.), GROWING IN THE NORTH CAUCASUS****E.G. Sannikova, O.I. Popova, O.O. Frolova, A.U. Airapetova***Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia
E-mail: beegeeslover@mail.ru.*

Растения рода ива богаты наличием различных флавоноидов. Работами В.А. Компанцева в 60-е годы XX века показано, что в листьях ивы трехтычинковой, произрастающей на Северном Кавказе, содержится до 5% рутина. При этом использовался метод, требующий длительной пробоподготовки (извлечение из сырья, ТСХ, извлечение из хроматографического слоя метанолом, удаление растворителя, растворение в этаноле, измерение оптической плотности). В настоящее время описаны доступные и простые методы определения рутина в растительном сырье. Учитывая, что листья ивы трехтычинковой содержат значительные количества рутина и могут служить потенциальным сырьем для создания лекарственных средств на их основе, актуальным является определение суммы флавоноидов в листьях ивы трехтычинковой и ее побегах.

Целью исследования является определение суммы флавоноидов в иве трехтычинковой, произрастающей на Северном Кавказе в зависимости от места и времени сбора.

Методы. Для исследования использовались химические реакции, метод ТСХ

Plants of willow genus are rich in various flavonoids. In 60-e years of the XX century the works of V. A. Kompantsev showed that leaves of willow triandra, growing in the North Caucasus, contain up to 5% of rutin. The method, which required long sample preparation (extraction of the raw material with TLC, chromatographic layer extraction with methanol, removal of the solvent, dissolution in ethanol, optical density measurements) was used. Currently available and simple methods for the determination of rutin in plant material are described. Given that leaves of *Salix triandra* contain significant amounts of rutin and can be a potential raw material for the creation of medicines on their basis, it is essential to determine the amount of flavonoids in the leaves of *Salix triandra* and its branches.

The purpose of this study is determination of the amount of flavonoids in the willow triandra, growing in the North Caucasus, depending on the place and time of collection.

Methods. TLC and the method of

и метод дифференциальной спектрофотометрии.

Результаты. Присутствие флавоноидов в различных вегетативных органах растения было установлено с помощью качественных реакций (цианидиновая проба, борно-лимонная реакция, реакция со свинца ацетатом, с раствором аммиака). Методом ТСХ в присутствии стандартных образцов идентифицированы флавоноиды: рутин и кверцетин. Для количественного определения содержания суммы флавоноидов в объектах исследования была использована спектрофотометрическая методика на основе реакции образования комплексов с алюминия хлоридом. Показано, что наибольшее количество суммы флавоноидов накапливается в листьях (до 3,76%), в побегах – это значение немного меньше (до 3,26%). В побегах без листьев содержание флавоноидов почти в 10 раз меньше. Экспериментально установлено, что на накопление флавоноидов в сырье ивы трехтычинковой оказывает влияние место произрастания и время сбора сырья.

Заключение. Полученные результаты подтвердили полученные ранее сведения о том, что ива трехтычинковая содержит в основном рутин. Метод дифференциальной спектрофотометрии позволяет определять сумму флавоноидов с относительной погрешностью, не превышающей 2,5%.

Ключевые слова: флавоноиды, ива трехтычинковая (*Salix triandra* L.), побеги, листья, спектрофотометрия

Введение. Флавоноиды – фенольные соединения, представляющие чаще всего различные производные фенилхромана или фенилхромона, найдены почти во всех частях высших растений в виде гликозидов и/или агликонов. Качественный их состав и количественное содержание зависит от семейства и вида растения [1]. Работами В.А. Компанцева показано, что растения рода ива богаты наличием раз-

differential spectrophotometry were used to study chemical reactions.

Results. The presence of flavonoids in various vegetative plant organs was established using qualitative reactions (cyanidin test; boric-citric reaction; the reaction with solution of lead acetate and solution of ammonia). Rutin and quercetin flavonoids in the presence of standard samples were identified using TLC. the method of differential spectrophotometry, based on the reaction of flavonoids with aluminum chloride was used for the quantitative determination of the amount of flavonoids. It is shown that the greatest quantity of flavonoids amount accumulated in the leaves (up to 3.76%), its value in branches is slightly smaller (up to 3.26%). The branches without leaves have almost 10 times less flavonoids. It was established experimentally that the accumulation of flavonoids in raw material of *Salix triandra* is dependent on the place and time of raw materials gathering.

Conclusion. The results confirmed the previously obtained information about the fact that *Salix triandra* mainly contains rutin. The method of differential spectrophotometry allows determining the amount of flavonoids with a relative error not exceeding 2.5%.

Keywords: flavonoids, willow triandra (*Salix triandra* L.), branches, leaves, spectrophotometry

Introduction. Flavonoids are phenolic compounds, which often consist of phenylchromon or phenylchroman found in all parts of higher plants as glycosides and/or aglycones. Their qualitative composition and quantitative content depends on the family and the species [1]. The works of V. A. Kompantsev shown that plants of the *Salix* genus are rich in various flavonoids. They found that leaves of *Salix triandra*

личных флавоноидов. Им найдено, что в листьях ивы трехтычинковой содержится до 5% рутина, в коре - салипурпозид и нарингенин (около 1,5%), в соцветиях - рутин и кверцетин (около 1,5%) [2,3].

Количественное определение рутина в листьях ивы трехтычинковой (*Salix triandra* L.) проводилось в 60-е годы XX века спектрофотометрическим методом, который в то время требовал длительной пробоподготовки (извлечение из сырья, ТСХ, извлечение из хроматографического слоя метанолом, удаление растворителя, растворение в этаноле, измерение оптической плотности). Параллельно в этих же условиях проводилось определение оптической плотности рутина [3]. В настоящее время описаны доступные и простые методы определения рутина в растительном сырье. Так в коре ивы трехтычинковой методом дифференциальной спектрофотометрии найдено 0,41% суммы флавоноидов в пересчете на рутин [4]. Однако в листьях и побегах ивы трехтычинковой до настоящего времени такие определения не проводились. Учитывая, что листья ивы трехтычинковой содержат значительные количества рутина и могут служить потенциальным сырьем для создания лекарственных средств на их основе, актуальным является определение суммы флавоноидов в листьях ивы трехтычинковой и ее побегах [5].

Целью настоящего исследования является определение суммы флавоноидов, в иве трехтычинковой, произрастающей на Северном Кавказе в зависимости от места и времени сбора.

Методы. Объекты исследования – однолетние облиственные, недревесневшие длиной до 30 см побеги ивы трехтычинковой, произрастающей на Северном Кавказе, собранные по берегам рек Подкумок (г. Пятигорск, Ставропольский край), Малка (Кабардино-Балкарская Республика), Кубань (Кочубеевский район Ставропольского края). Сырье собирали в разные стадии вегетации в 2013 - 2015 годах в период с 20 по 30 число каждого месяца. В даль-

contain up to 5% of rutin, in the cortex - salipurpozid and naringenin (about 1.5%) in the inflorescence of rutin and quercetin (about 1.5%) [2, 3].

Quantitative determination of rutin in the leaves of willow triandra (*Salix triandra* L.) was conducted in 1960s using spectrophotometry, which at that time required a long sample preparation (extraction of the raw material using TLC, the chromatographic layer extraction with methanol, removal of the solvent, dissolution in ethanol, optical density measurements). In parallel, in the same conditions, was used to determine optical density of the reference standard (RS) rutin [3]. Currently describes the available and simple methods for the determination of rutin in plant material. So in the cortex of the willow triandra by differential spectrophotometry found 0.41% of total flavonoids based on the rutin [4]. However, in the leaves and branches of willow triandra to date, such definitions have not been conducted. Given that leaves of willow triandra contain significant amounts of rutin and can be a potential raw material for the creation of medicines on their basis, it is essential to determine the amount of flavonoids in the leaves of willow triandra and its branches [5].

The purpose of this study is the determination of the amount of flavonoids in the *Salix triandra*, which grows in the North Caucasus, depending on the place and time of its collection.

Methods. Leafy annual, not lignified up to 30 cm branches of willow triandra, growing in the North Caucasus, collected on the banks of the Podkumok river (Pyatigorsk, Stavropol Krai), Malka river (Kabardino-Balkarian Republic), Kuban river (Kochubeevsky region, Stavropol Krai) were the objects of the research. The raw materials were collected in different stages of the growing season in 2013, 2014 and 2015 from 20 to 30 of each month. Further,

нейшем проводили сравнение содержания флавоноидов в побегах, а также в листьях и побегах без листьев по отдельности.

Получение извлечения для идентификации флавоноидов: к 1,0 г сырья добавляли 20 мл спирта этилового 70% и нагревали на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 30 минут. Извлечение охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и проводили следующие реакции: *цианидиновая проба*; *борно-лимонная реакция*; *реакции с раствором ацетата свинца и раствором аммиака* [6]. Качественный анализ флавоноидов проводили методом ТСХ в традиционно применяемой системе растворителей *н*-бутанол: кислота уксусная концентрированная: вода (4: 1: 2) [1]. На пластинку «Сорбфил» наносили по 15 мкл спиртовых извлечений побегов, листьев и побегов без листьев и по 5 мкл 0,05% спиртовых растворов образцов СО. Пластинки помещали в камеру, насыщенную системой растворителей в течение 1 часа. Когда фронт растворителя достигал 12 см, хроматограммы доставали из камеры, высушивали, просматривали в видимом и УФ-свете при длине волны 365 нм. Идентификацию веществ проводили с помощью обработки парами аммиака или 2% раствором алюминия хлорида.

Для количественного определения суммы флавоноидов была использована методика дифференциальной спектрофотометрии, основанная на реакции флавоноидов с алюминия хлоридом [7]: 1,0 г сырья (точная навеска) помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляли 30 мл спирта этилового 70% и проводили экстракцию на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 минут с момента закипания смеси. Горячий раствор фильтровали через ватный тампон в мерную колбу вместимостью 100 мл, помещая затем ватный тампон в колбу с сырьем. Экстрагирование проводили еще дважды. Раствор охлаждали при комнатной температуре, филь-

we compared the content of flavonoids in the branches and in leaves and branches without leaves separately.

Determination of flavonoids. Obtaining extraction for identification of flavonoids: The raw material (equals 1.0 g) was placed in a conical flask, then added 20 ml of ethanol (70%). Then the flask was connected with reflux condenser, placed in a boiling water bath and since that moment heated for 30 min. The obtained extract was cooled, filtered through a paper filter and then we carried out the following reactions: cyanidin test; boric-citric reaction; the reaction with solution of lead acetate and solution of ammonia [6]. We used thin-layer chromatography for identification. For the mobile phase we used *n*-butanol-glacial acetic acid-water system (4:1:2). [1]. On the plate “Sorbfil” we put on the start line (on the side 15 cm width) samples of alcoholic *Salix* extract from branches, leaves and branches without leaves on 15 µl and samples of alcoholic reference standards on 5 µl (0.05%). The plates were placed in chromatography chamber. When the solvent front reaches the 12 cm the plate was removed, dried in a laboratory fume hood at r.t., viewed in visible and ultraviolet light at a wavelength of 365 nm. The substances detection was performed with ammonia vapors or 2% solution of aluminum chloride.

For the quantitative determination the amount of flavonoids we used the method of differential spectrophotometry, based on the reaction of flavonoids with aluminum chloride [7]: the raw material (equals 1.0 g) was placed in a 100 ml conical flask, then added 30 ml of ethanol (70%) then the flask was connected with reflux condenser, placed in a boiling water bath and since that moment heated for 30 minutes. The hot extract obtained was filtered through a cotton swab into volumetric 100 ml flask, then placing the cotton swab into the jar with the raw material. Extraction was carried out

травали через бумажный фильтр «синяя лента» в ту же колбу и доводили до метки спиртом этиловым 70%. При необходимости извлечение повторно фильтровали (раствор А). 2 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 10 мл спирта этилового 95% и 2 мл алюминия хлорида спиртового раствора 2%. Через 10 минут прибавляли 0,1 мл уксусной кислоты разведенной и доводили до метки спиртом этиловым 95%. По истечении 40 минут измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-2000 при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 2 мл соответствующего извлечения, 0,1 мл уксусной кислоты разведенной и доведенный спиртом этиловым 95% до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца рутина, для чего в две мерные колбы вместимостью 25 мл вносили по 1 мл 0,05% спиртового раствора рутина и далее поступали, как описано выше. Содержание суммы флавоноидов вычисляли в пересчете на рутин.

Валидационную оценку методики количественного определения флавоноидов проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [8]. Для построения градуировочного графика отбирали по 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 и 3,5 мл из раствора А (см. методику) и помещали в мерные колбы вместимостью 25 мл, далее поступали, как описано в методике. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин определяли в конкретной аликвоте в г/мл. По полученным данным рассчитывали коэффициент и свободный член уравнения регрессии в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [9].

Результаты. Положительные результаты вышеперечисленных реакций сви-

twice. The solution was cooled at ambient temperature, filtering through a paper filter “blue tape” in the same flask, adjusted with alcohol to the mark., The re-extraction was filtered if necessary (solution A). 2 ml of solution A was placed in a 25 ml volumetric flask, add 10 ml of ethanol (95%) and 2 ml of alcoholic solution aluminium chloride (2%). After 10 minutes, was added 0.1 ml of acetic acid diluted and adjusted with alcohol (95%) to the mark. After 40 minutes, measured optical density in a cuvette with a layer thickness of 10 mm at SF-2000 spectrophotometer at a wavelength of 410 nm. The solution was used as a reference solution consisting of 2 ml of the appropriate extraction, 0.1 ml of acetic acid diluted and adjusted with alcohol (95%) to the mark in 25 ml volumetric flask. In parallel, measured optical density of the reference standard rutin. 1 ml (0.05%) alcoholic solution of rutin was placed in a 2 volumetric flask (25 ml), further we received as described above. The content of flavonoids amount was calculated as rutin.

Validation of assessment methods for the quantitative determination of flavonoids was carried out in accordance with the requirements of the General Pharmacopoeia article.1.1.0012.15 “Validation of analytical procedures”[8]. For construction of the calibration curve were selected 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 and 3.5 ml of solution A (see methodology) and placed in a 25 ml volumetric flask was imported as described in the method. The content the amount of flavonoids based on the rutin defined in a specific aliquot in g/ml. According to the data obtained, we calculated the coefficient and free term of the regression equation in accordance with the requirements of the General Pharmacopoeia article.1.1.0013.15 “Statistical processing of results of chemical experiment” [9].

Results. The positive results of the following reactions indicate the presence of

детельствуют о присутствии флавоноидов (табл.1). С помощью метода ТСХ нами подтверждено, что в листьях, побегах и побегах без листьев содержится рутин (на хроматограмме просматривалось яркое пятно на уровне пятна СО рутина), кроме рутина наблюдалось слабо окрашенное пятно на уровне пятна СО кверцетина, однако в побегах без листьев пятно кверцетина не наблюдалось.

flavonoids (see table 1). Using thin-layer chromatography, we confirmed that leaves, branches and branches without leaves contain (on the chromatogram looked through the bright stain at the stain RS of rutin), rutin was also observed weakly colored stain at the stain RS of quercetin, but in the branches without leaves the stain of quercetin was observed.

Таблица 1 – Идентификация флавоноидов в иве трехтычинковой /
Table 1 – Identification of flavonoids in the willow triandra

Метод обнаружения/ Detection method	Побеги/Branches	Листья/Leaves	Побеги без листьев/ Branches without leaves
Цианидиновая проба/ Cyanidin test	красное окрашивание/ Red coloration	красное окрашивание/ Red coloration	бледно-красное окрашивание/ Pale red coloration
Борно-лимонная реакция/ Boric-citric reaction	ярко-желтое окрашивание/Bright yellow coloration	ярко-желтое окрашивание/ Bright yellow coloration	желтоватое окрашивание/ Yellowish coloration
Реакция с раствором ацетата свинца/ The reaction with solution of lead acetate	желтоватый осадок/ Yellowish precipitate	желтоватый осадок/ Yellowish precipitate	слабо-желтоватый осадок/Slightly yellowish precipitate
Реакция с раствором аммиака/ The reaction with ammonia solution	темно-бурая окраска/ Dark brown colouration	темно-бурая окраска/ Dark brown colouration	бурая окраска/ Brown colouration
ТСХ/ TLC	рутин R_f 0,64-0,66; кверцетин R_f 0,81- 0,89/ R_f = 0.64-0.66 (rutin), R_f = 0.81-0.89 (quercetin)	рутин R_f 0,64-0,66; кверцетин R_f 0,81- 0,89/ R_f = 0.64-0.66 (rutin), R_f = 0.81-0.89 (quercetin)	рутин R_f 0,64-0,66/ R_f = 0.64-0.66 (rutin)

Далее, используя дифференциальную спектрофотометрическую методику, принятую ГФ 13 издания (2015 г.) для определения суммы флавоноидов в лекарственном растительном сырье, определяли сумму флавоноидов в листьях, побегах и побегах без листьев ивы трехтычинковой. Учитывая, что во всех исследуемых образцах содержался рутин и максимум поглощения растворов исследуемых образцов находился в области максимума поглощения комплекса рутина с алюминия хлоридом – 410–412 нм содержание суммы в пересчете на рутин.

Further, using a differential spectrophotometric methodology adopted in SP XIII edition (2015) to determine the amount of flavonoids in medicinal plant in the raw materials, we determined the amount of flavonoids in the leaves, branches and branches without leaves of willow triandra. Given that all the samples contained rutin while the absorption maximum of the solutions of the samples was located in the region of maximum absorption of the complex of rutin with aluminum chloride – 410 - 412 nm, the content of the amount of flavonoids was calculated in terms of rutin.

Ввиду того, что данная методика для определения суммы флавоноидов ивы трехтычинковой используется впервые, нами предварительно была проведена валидация методики по критериям: специфичность, прецизионность, линейность и правильность (табл. 2) на примере определения суммы флавоноидов в побегах ивы трехтычинковой, собранных в сентябре 2013 года.

Since this method to determine the amount of flavonoids of *Salix triandra* is used for the first time, we have previously been carried out validation of methodology according to the criteria: specificity, precision, linearity and accuracy (see table 2) on the example of the amount of flavonoids in branches of willow triandra, collected in September 2013.

Таблица 2 – Результаты валидационной оценки методики количественного определения суммы флавоноидов в побегах ивы трехтычинковой /
Table 2 – Results of validation assessment methods of quantitative determination of the amount of flavonoids in branches of willow triandra

Показатель/Index	Норматив/Standart	Результат/Result	Соответствие/Accordance
Специфичность/ Specificity	Совпадение максимума поглощения извлечения из сырья с максимумом поглощения раствора рутина с алюминия хлоридом / The coincidence of maximum absorption of extraction from raw materials with the maximum absorption of a solution of rutin with aluminium chloride	Максимум поглощения извлечения из сырья совпал с максимумом поглощения раствора рутина с алюминия хлоридом (412 нм) / The maximum absorption of an extract from raw material coincided with the maximum absorption of a solution of rutin with aluminium chloride (412 nm)	+
Линейность (коэффициент корреляции $ r $) / Linearity (correlation coefficient $ r $)	0,99≤	0,994	+
Правильность (по градуировочному графику) / Accuracy (the calibration curve)	значение коэффициента «b» должно стремиться к 0 / The value of coefficient “b” should tend to 0	$y=(374\pm 10)x+(0,002\pm ,014)$	+
Повторяемость $X\pm SD$ (n=6) (относительное стандартное отклонение RSD) / Repeat-ability $X\pm SD$ (n=6) (the relative standard deviation RSD)	3%	2,016±0,051 2,48%	+

Для данной выборки значение коэффициента корреляции составило 0,994. Полученное уравнение позволяет сделать вывод о наличии линейной зависимости оптической плотности от концентрации флавоноидов в области концентраций от 0,0005 г/мл до 0,0026 г/мл. Правильность методики рассматривали как результат изучения линейности валидируемой методики: если свободный член в уравнении статистически достоверно не отличается от нуля, то использование такой методики дает результаты, свободные от систематической ошибки. Согласно статистической обработке полученного уравнения коэффициент «а» имеет доверительный интервал 374 ± 10 , а свободный член «b» значимо не отличается от нуля, т.к. его доверительный интервал намного больше этого значения и равен $0,014$ ($0,002 \pm 0,014$). В виду того, что свободный член $b = 0$, уравнение принимает вид $y = (375 \pm 3)x$ и предлагаемая методика неотягощена систематической погрешностью [10].

Таким образом, на основании полученных результатов (табл. 2), можно сделать вывод о том, что применяемая методика является валидной по следующим характеристикам: специфичность, линейность, правильность и повторяемость.

Валидированная методика была использована для определения содержания суммы флавоноидов в побегах, листьях и побегах без листьев, собранных в 2013, 2014 и 2015 гг., в различное время и различных районах Северного Кавказа. Анализ проводился в год сбора сырья (табл. 3).

The value of the correlation coefficient for this sample amounted to 0.994. The equation obtained allows making a conclusion about existence of linear dependence of optical density on the concentration of flavonoids in the concentration range from 0.0005 g/ml to 0.0026 g/ml. Accuracy of methodology viewed as a result of the study of linear validation of methodology: if a free term in the equation are statistically not significantly different from zero, then the use of such a method gives results free from systematic errors. According to the statistical processing of the obtained equation the coefficient of “a” has confidence interval 374 ± 10 , and free term of “b” not significantly different from zero, because its confidence interval is much longer, and this value is equal to 0.014 (0.002 ± 0.014). Since the free term $b = 0$, the equation becomes $y = (375 \pm 3)x$ and the proposed method is not burdened with systematic error [10].

Thus, based on the obtained results (see table. 2), we can conclude that the procedure used is one of the common characteristics in the following: specificity, linearity, accuracy, and repeatability.

The validated method was used to determine the amount of flavonoids in the branches, leaves and branches without leaves, collected in 2013, 2014 and 2015, in different times and different parts of the North Caucasus. The analysis was conducted in the year of collection of raw materials (see table 3).

Таблица 3 – Количественное содержание суммы флавоноидов (%) в сырье ивы трехтычинковой (n=3)/

Table 3 – The quantitative content of the amount of flavonoids (%) in the raw material of willow triandra (n=3)

	Время сбора сырья/ The time of collecting raw materials	Побеги/ Branches	Листья/ Leaves	Побеги без листьев/ Branches without leaves
Река Подкумок (г. Пятигорск)/ The river Podkumok (Pyatigorsk, Stavropol region)	2013 г. Сентябрь/ September, 2013	2,143±0,085	3,188±0,043	
Река Подкумок (г. Пятигорск)/ The river Podkumok (Pyatigorsk, Stavropol region)	2014 г. Май/ May, 2014	1,730±0,089	3,071±0,207	0,106±0,003
	2014 г. Июль/ July, 2014	2,750±0,075	2,922±0,027	0,196±0,009
	2014 г. Сентябрь/ September, 2014	2,801±0,033	3,231±0,200	0,320±0,052
Река Малка (КБР)/ The river Malka (Kabardino-Balkarian Republic)	2014 г. Июнь/ June, 2014	1,902±0,100	3,341±0,176	0,278±0,059
Река Кубань (Ставропольский край)/ The river Kuban (Kochubeevsky area, Stavropol region).	2014 г. Август/ August, 2014	3,266±0,062	3,676±0,211	0,249±0,027
Река Подкумок (г. Пятигорск)/ The river Podkumok (Pyatigorsk, Stavropol region)	2015 г. Май/ May, 2015	2,128±0,152	3,052±0,174	
	2015 г. Июнь/ June, 2015	2,334±0,112	2,660±0,125	
	2015 г. Июль/ July, 2015	2,354±0,104	3,100±0,138	
	2015 г. Август/ August, 2015	2,275±0,0142	2,791±0,124	
	2015 г. Сентябрь/ September, 2015	2,616±0,048	3,494±0,034	

Обсуждение. Таким образом, результаты таблицы 3 свидетельствуют, что наибольшее количество суммы флавоноидов накапливается в листьях (от 2,661% до 3,676%), в побегах – это значение немного меньше (от 1,73% до 3,26%). В побегах без листьев содержание флавоноидов почти в 10 раз меньше (от 0,117% до 3,266%). В связи с низким содержанием флавоноидов, в сырье, заготовленном в 2015 г., определение суммы флавоноидов

Discussion. Thus, the results of the table 3 suggest that the greatest amount of flavonoids accumulated in leaves (from 2.661% to 3.676%) in branches this value is slightly smaller (from 1.73% to 3.26%). The branches without leaves flavonoid content is almost 10 times lower (0.117% to 3.266%). Due to the low content of flavonoids in raw materials, of harvested in 2015, the amount of flavonoids in the branches without leaves was conducted. The analysis on the example

в побегах без листьев не проводилось. Проведенный анализ на примере сырья, заготовленного в пойме реки Подкумок в течение трех лет (сентябрь 2013, 2014 и 2015 гг.), позволяет сделать вывод, что содержание суммы флавоноидов в сырье ивы трехтычинковой, собранного в одном месте, но в разные годы подвергается незначительным изменениям (2,14; 2,80 и 2,61% в побегах и 3,19; 3,23 и 3,49% соответственно в листьях). Однако накопление флавоноидов в течение весны, лета и осени в различные годы сбора происходит не однозначно. Так, в 2014 году наибольшая сумма флавоноидов накапливалась летом, тогда, как в 2015 году она оказалась наибольшей осенью. Оказалось также, что содержание флавоноидов зависит от места сбора сырья, что также следует учитывать при заготовке в промышленных масштабах.

Заключение. При исследовании наличия флавоноидов в листьях и побегах ивы трехтычинковой, произрастающей на Северном Кавказе, найдено, что и листья, и побеги содержат флавоноиды: рутин и кверцетин.

Валидационная оценка спектрофотометрической методики определения суммы флавоноидов в сырье ивы трехтычинковой подтвердила ее применимость. Погрешность определения находится в пределах 2,5%. Найдено, что наибольшее количество суммы флавоноидов накапливается в листьях (от 2,6% до 3,7%), в побегах - это значение немного меньше (от 1,7% до 3,3%). В побегах без листьев содержание флавоноидов почти в 10 раз меньше (от 0,1% до 0,3%). Показано, что содержание флавоноидов зависит от места и времени сбора сырья.

of raw materials harvested of alluvial lands have Podkumok over three years (September 2013, 2014 and 2015), suggests that the content of amount of flavonoids in raw materials of willow triandra, assembled in one place, but in different years exposed minor changes (2.14%, 2.80% and 2.61% in the branches and 3.19%, 3.23% and 3.49%, respectively, in the leaves). However, the flavonoid accumulation during the spring, summer and autumn in different years of collection is ambiguous. So, in 2014, the highest amount of flavonoids was accumulated in summer, while in 2015 it was the highest in autumn. It was also, found that the content of flavonoids depends on the place of collection of raw materials that should also, be considered when harvesting on an industrial scale.

Conclusion. While studying the presence of flavonoids in the leaves and branches of *Salix triandra*, growing in the North Caucasus, we have found that the leaves and branches contain flavonoids: rutin and quercetin.

Validation assessment of spectrophotometric methods for determining the amount of flavonoids in raw materials of *Salix triandra* has confirmed the applicability. The error determination is within the range 2.5%. We found that the greatest quantity the amount of flavonoids accumulated in the leaves (from 2.6% to 3.7%), in the branches of this value is slightly smaller (from 1.7% to 3.3%). The branches without leaves the content of flavonoids is almost 10 times less (from 0.106% to 0.323%). It is shown, that the content of flavonoids is dependent on the place and time collecting of raw materials.

Библиографический список

1. Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. Флавоноиды растений. Алма-Ата: Наука, 1978. 220 с.
2. Компанцев В.А. Фенольные соедине-

References

1. Klychev L. K., Bandyukova V. A., Lukina L. S. Flavonoids of plants. Alma-Ata: Science, 1978. 220 p.
2. Kompantsev V. A. Phenolic compounds

- ния ивы трехтычинковой // Тез докл.: науч. конф. молодых ученых Пятигорского фармацевтического института. – Пятигорск, 1973. – С. 28–29.
3. Компанцев, В.А. Получение фармпрепарата рутина из листьев ивы трехтычинковой / В.А. Компанцев, А.Л. Шинкаренко // Исследования по изысканию лекарственных средств природного происхождения: тез. докл. Всесоюз. науч. конф. – Л., 1981. – С.48.
 4. Компанцева, Е.В. Сравнительное фитохимическое изучение коры трех видов ивы, произрастающих на Северном Кавказе / Е.В. Компанцева, О.О. Хитева // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы 8 Междунар. конф. 2–3 апр. 2010 г. – Минск, 2010. – Ч. 2. – С. 144–146.
 5. Компанцева Е.Г., Попова О.И. Геоботанические аспекты изучения некоторых видов растений рода *Salix* L. с целью обоснования их медицинского использования // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 4. – С. 50–51.
 6. Химический анализ лекарственных растений // Под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. – М.: Высш. шк., 1983. – С. 43.
 7. Дементьева Т.М., Компанцева Е.В., Айрапетова А.Ю., Фролова О.О. Флавоноиды коры и побегов ивы вавилонской и ее гибрида с ивой белой // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2; URL: <http://www.science-education.ru/129-22217> (дата обращения: 16.10.2015).
 8. ОФС.1.1.0012.15. Валидация аналитических методик // Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3-х т. – 13-е изд. – М., 2015. – Т.1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#222 (дата обращения: 27.12.2015).
 9. ОФС.1.1.0013.15. Статистическая обработка результатов химическо-
 - of *Salix triandra*. Science Conference young scientists of the Pyatigorsk pharmaceutical Institute: theses of reports. Pyatigorsk, 1973. P. 28–29.
 3. Kompantsev V. A., Shinkarenko A. L. Production of pharmaceutical rutin from the leaves of the *Salix triandra*. Research on finding herbal medicine in: theses of reports All-Union Scientific Conference. Leningrad, 1981. P. 48.
 4. Kompantseva E. V., Hiteva O.O. Comparative phytochemical study of the cortex of three species of willow, growing in the North Caucasus. Medical and social ecology of personality: a condition and prospects: materials 8 int. Conf. 2–3 April. 2010. Minsk, 2010. Part 2. P.144–146.
 5. Kompantseva E. G., Popova O.I. Geobotanical aspects of the study of some species of the genus *Salix* L. in order to support medical use. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2014. № 4. P. 50–51.
 6. Chemical analysis of medicinal plants. ed. N.I. Grinkevich, L.N. Sofronich. Moscow, Higher school, 1983. P. 43.
 7. Dementievna T.M., Kompantseva E.V., Airapetova A.U., Frolova O.O. Flavonoids of the cortex and branches of the willow babylon and its hybrids with white willow. Modern problems of science and education, 2015, no. 2; URL: <http://www.science-education.ru/129-22217> (the date of circulation: 16.10.2015).
 8. Validation of analytical procedures (General Pharmacopoeia article.1.1.0012.15). USSR State Pharmacopoeia of the Russian Federation, III Vol.: I Vol. XIII edition. M., 2015 [Electronic resource]. Access mode: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#222 (the date of circulation: 12.27.2015).
 9. Statistical processing of results of chemical experiment (General Pharma-

го эксперимента)// Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3-х т. – 13-е изд. – М., 2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#222:(дата обращения: 27.12.2015).

10. Дерффель К. Статистика в аналитической химии. – М.: Мир, 1994. – 268 с.

* * *

Санникова Евгения Геннадиевна – заочный аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: je-je4ka2012@yandex.ru. Область научных интересов: фитохимическое изучение лекарственных растений.

Попова Ольга Ивановна – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: beegeeslover@mail.ru. Область научных интересов: фармакогностическое изучение лекарственных растений.

Фролова Ольга Олеговна – кандидат фармацевтических наук, ведущий специалист отдела аспирантуры и докторантуры Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: изучение биологически активных соединений лекарственного растительного сырья.

Айрапетова Ася Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: asyapgfa@mail.ru. Область научных интересов: изучение биологически активных соединений лекарственного растительного сырья.

copoeia article.1.1.0013.15) // USSR State Pharmacopoeia of the Russian Federation, III Vol.: I Vol. – XIII edition. M., 2015 [Electronic resource]. Access mode: (the date of circulation: 27.12.2015).

10. Derfel K. Statistics in analytical chemistry. Moscow: World, 1994. 268 p.

* * *

Sannikova Evgenia Gennadievna – correspondence postgraduate student of the Department of pharmacognosy of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: je-je4ka2012@yandex.ru. Area of expertise: phytochemical study of medicinal plants.

Popova Olga Ivanovna – Doctor of Pharmacy, Professor, Professor of the Department of pharmacognosy of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: beegeeslover@mail.ru. Area of expertise: pharmacognostic study of medicinal plants.

Frolova Olga Olegovna – Candidate of Pharmacy, a leading expert department of post-graduate Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Area of expertise: the study of biologically active compounds raw material of medicinal plants.

Ayrapetova Asya Yurievna – Candidate of Pharmacy, Docent, Docent of the Department of pharmaceutical and toxicological Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: asyapgfa@mail.ru. Area of expertise: the study of biologically active compounds raw material of medicinal plants.

УДК 599.323.4:591.433:617.72-002:615.276.24

**ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА КРЫС НА МОДЕЛИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА,
ЛЕЧЕННОГО ИБУПРОФЕНОМ И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ С ВИНБОРОНОМ*****Ф.В. Гладких, Н.Г. Степанюк, С.В. Вернигородский****Винницкий национальный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина***THE STUDY OF CELL HOMEOSTASIS STATE OF THE GASTRIC MUCOSA
OF RATS ON MODEL OF RHEUMATOID ARTHRITIS,
TREATMENT WITH IBUPROFEN AND ITS COMBINATION WITH VINBORON*****F.V. Hladkykh, N.H. Stepaniuk, S.V. Vernihorodskyi****Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine
E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com*

Актуальность. Известно, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике существенно ограничивает риск возникновения побочных эффектов, наибольшую долю среди которых составляет токсическое воздействие на пищеварительную систему. При этом внимание исследователей всё больше привлекает специфический синдром, ассоциированный с приёмом данной группы препаратов – НПВП-гастропатия, морфологическим субстратом которой может выступать некроз эпителиоцитов. Однако, как показали исследования последних лет, некроз – не только не единственная, но даже не главная причина гибели клеток. Чаше чем некроз наблюдается запрограммированная смерть клеток – апоптоз. Кроме того проблема ulcerogenesis тесно связана со способностью эпителия слизистой оболочки желудка к адекватной регенерации. Это обуславливает необходимость поиска путей коррекции влияния нестероидных антифлогистиков на процессы апоптоза и пролифератив-

Introduction. The use of NSAIDs in clinical practice is known for a significant reduction of side effects risks, among which the largest share of toxic effects on the digestive system. At the same time, the attention of researchers is increasingly paid to a specific syndrome associated with application of this group of drugs – NSAIDs gastropathy, with necrosis of epithelial cells as a possible morphological substrate. However, as the recent studies have shown, necrosis is not the only, but also is not the main cause of cell death. Apoptosis, the programmed cell death, is observed more often than necrosis. Besides, ulcerogenesis problem is closely linked to the ability of the gastric mucosa epithelium to adequate regeneration. This necessitates a search for the ways to correct the effect of non-steroidal antiinflammatories on the processes of apoptosis and proliferous activity of epithelial cells of the gastric mucosa.

ную активность эпителиоцитов слизистой оболочки желудка.

Материалы и методы. Иммуногистохимические исследования выполняли на парафиновых срезах с использованием стрептавидин-биотинового метода («DAKO», Дания; LSAB2 Systems, HRP). Демаскировку антигена проводили в цитратном буфере с pH 6,0. В качестве первичных антител применяли мышинные и кроличьи моноклональные антитела. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 15-60 сек.

Состояние пролиферативной активности эпителиоцитов желудка изучали с помощью мышинных моноклональных антител к ядерному антигену Ki-67 («DAKO», клон MIB-1, Дания), как чувствительного маркера пролиферации методом Т. Scholzen.

Для характеристики активности процессов апоптоза исследовали экспрессию CPP32 (caspase-3) в слизистой оболочке желудка, используя полуколичественную шкалу оценки интенсивности окраски: 0 (отсутствует) – отсутствие положительной реакции в клетках, 1 (слабая) – до 30% клеток, отреагировали положительно, 2 (умеренная) – 31-60%, 3 (сильная) – 60% и более окрашенных клеток.

Результаты и их обсуждения. Анализ результатов иммуногистохимических исследований экспрессии меток Ki-67 и CPP32 показал, что в основе гастропротективного эффекта винборона при ибупрофен-индуцированной гастропатии у крыс с адьювантным артритом лежит его способность повышать регенеративные свойства желудочного эпителия путём восстановления пролиферативной активности. Кроме того винборон способен подавлять индуцированный ибупрофеном апоптоз эпителиоцитов желудка, что способствует поддержанию клеточного гомеостаза слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: ибупрофен, винборон, пролиферативная активность, апоптоз.

Materials and methods. Immunohistochemical studies were performed on paraffin sections using streptavidin-biotin method («DAKO», Denmark; LSAB2 Systems, HRP). Antigen unmasking was performed in citrate buffer pH 6.0. Mice's and rabbit's monoclonal antibodies were used as the primary antibodies. The cell nuclei were colored with Mayer's hematoxylin for 15-60 seconds.

Condition gastric epithelial proliferative activity was studied using a mouse monoclonal antibody to nuclear antigen Ki-67 («DAKO», MIB-1 clone, Denmark) as a sensitive marker of proliferation by T. Scholzen.

To characterize the activity of apoptosis the expression of CPP32 (caspase-3) in the gastric mucosa was examined, using semiquantitative rating scale color intensity of 0 (none) – no positive reactions in cells, 1 (weak) – up to 30% of the cells reacted positively 2 (moderate) – 31-60%, and 3 (strong) – 60% more stained cells.

Results and Discussion. Analysis of the results of immunohistochemical expression of Ki-67 and CPP32 showed that the basis of gastroprotective effect of vinboron with ibuprofen-induced gastropathy in rats with adjuvant arthritis is its ability to enhance the regenerative properties of the gastric epithelium by restoring the proliferative activity. In addition vinboron is able to inhibit apoptosis induced by ibuprofen epithelial cells of the stomach, which helps to maintain cellular homeostasis of the gastric mucosa.

Keywords: ibuprofen, vinboron, proliferative activity, apoptosis.

В последнее время внимание исследователей все больше привлекает проблема поиска новых путей профилактики и лечения побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это обусловлено, прежде всего тем, что многогранность патогенеза гастропатии, индуцированной нестероидными антифлогистиками, обосновывает проведение комплексной фармакотерапии или применение препаратов с политропными фармакологическими свойствами [1, 2, 3, 4].

Среди побочных эффектов НПВП наибольшую долю составляет токсическое воздействие на пищеварительную систему. При этом внимание исследователей привлекает специфический синдром, ассоциированный с приёмом данной группы препаратов – НПВП-гастропатия, морфологическим субстратом которой может выступать некроз эпителиоцитов. Однако как показали исследования последних лет, некроз – не только не единственная, но даже и не главная причина гибели клеток. Чаще, чем некроз, наблюдается запрограммированная смерть клеток – апоптоз (Владимиров В. Ю., 2002). Одним из важнейших признаков апоптоза является активация сериновых протеиназ, называемых каспазами, которые запускают каскад биохимических реакций, заканчивающийся разрушением многих белков цитоплазмы и ядра, дефрагментацией ядерной ДНК и выдачей сигнала фагоцитам о том, что клетку пора ликвидировать [5, 6]. Кроме того проблема ulcerogenesis тесно связана со способностью эпителия слизистой оболочки желудка (СОЖ) к адекватной регенерации на фоне повышения агрессивности желудочного сока, вызванного приёмом НПВП [4].

К сожалению, известные на сегодня пути ослабления гастротоксичности НПВП, а именно применение ингибиторов протонной помпы, H₂-гистаминоблокаторов, синтетических аналогов ПГ E1

Recently, the attention of researchers has been paid to the problem of finding out new ways to prevent and treat the side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). This is primarily due to the fact that the diversity of the pathogenesis gastropathy induced by non-steroidal antiphlogistics, justifies the implementation of a comprehensive drug therapy or the use of drugs with polytropic pharmacological properties [1, 2, 3, 4].

Among the side effects of NSAIDs, the biggest part takes the toxic effect on the digestive system. At the same time, the attention of researchers is increasingly attracted by specific syndrome associated with taking this group of drugs – NSAIDs gastropathy, which morphological substrate may be necrosis of epithelial cells. However, as shown by recent studies, necrosis is not the single, but also is not the main cause of cell death. Apoptosis, the programmed cell death, is observed more often than necrosis. (Vladimirov V. Yu., 2002). One of the most important features of apoptosis is the activation of serine proteinases, called caspases, which trigger a cascade of biochemical reactions, ending the destruction of many proteins of the cytoplasm and nucleus, defragmentation of nuclear DNA and making a signal to phagocytes that a cell is to liquidate [5, 6]. Furthermore, ulcerogenesis problem is closely related to the ability of the epithelium of the gastric mucosa (GM) for adequate regeneration accompanied by increased aggressiveness of gastric juice induced by intake of NSAIDs [4].

Unfortunately, the known ways of reduction of gastrototoxicity NSAIDs, namely the use of proton pump inhibitors, H₂-histamine

не способны удовлетворить потребности клиницистов в полной мере [1, 7].

Среди существующих НПВП нами было выбрано производное пропионовой кислоты – ибупрофен. На сегодняшний день его применяют у детей старше 6 мес. как безрецептурное средство и в возрасте с 3 мес. – по рекомендации врача, что говорит о наименьшей токсичности препарата и минимальном количестве побочных реакций [8]. Однако при длительном применении (более 7-14 дней) даже ибупрофен в низких дозах (800 мг/сутки) может вызвать поражение желудочно-кишечного тракта [9].

С целью профилактики развития ибупрофен-индуцированной гастропатии привлекает внимание новый украинский препарат винборон, который выгодно сочетает в себе широкий спектр фармакологических свойств: спазмолитическое, противовоспалительное, обезболивающее (местное и центральное), противоишемическое, антиоксидантное, антиагрегантное, иммуномодулирующее, противомикробное, токолитическое, кардиопротекторное, церебропротекторное, стимулирующее влияние на микроциркуляцию [2, 10].

Приказом Министерства здравоохранения Украины от 1 сентября 2014 г. № 665 «О государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств (медицинских иммунобиологических препаратов) и внесения изменений в регистрационные материалы» (Приложение 2) винборон разрешен к применению в клинике, как спазмолитик с местноанестезирующим эффектом при дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди (гипокинетический и гиперкинетический типы), холециститах, желчнокаменной болезни, синдроме раздраженного кишечника, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с болями спастического характера, в составе комплексного лечения нарушений мозгового кровообращения, а

blockers, PG E_2 synthetic analogues can't satisfy the needs of clinicians fully [1, 7].

Among the existing NSAIDs we chose derivative of propionic acid – ibuprofen. Today, it is exhibited for treatment of children older than 6 months, as the over-the-counter medication (OTC) and of the age of 3 months – on the recommendation of a doctor, which means the lower toxicity of the drug and a minimum amount of adverse reactions [8]. However, with prolonged use (more than 7-14 days), even at low doses of ibuprofen (800 mg/day) lesions of the gastrointestinal tract may be caused [9].

In order to prevent the development of ibuprofen-induced gastropathy the new Ukrainian drug vinboron caught our attention, which favorably combines a wide range of pharmacological properties: antispasmodic, anti-inflammatory, analgesic (local and central), anti-ischemic, antioxidant, antiplatelet, immunomodulatory, antimicrobial, tocolytic, cardioprotective, cerebroprotective, stimulating effect on the microcirculation [2, 10].

Order of the Ukrainian Ministry of Health from September 1, 2014 no. 665 “About state registration (re-registration) of medicinal products (medical immunobiological preparations) and amendments to the registration materials” (Addition 2) approved vinboron for use in the clinic as a spasmolytic with the local anesthetic effect at a local dysfunction of the gallbladder and sphincter of Oddi (hypokinetic and hyperkinetic types), cholecystitis, gallstones, irritable bowel syndrome, gastric ulcer and duodenal ulcer with pain, spastic nature, as part of comprehensive treatment of disorders of cerebral circulation, as well as in chronic coronary insufficiency

также при хронической венечной недостаточности, протекающей с приступами стенокардии. Также препарат можно назначать больным с нарушением функционального состояния печени, поскольку ему присущи гепатопротекторные свойства [11].

В проведенных нами ранее исследованиях установлено, что у 42,8% животных с адьювантным артритом (АА), которые получали ибупрофен в дозе 218 мг/кг на 28 день эксперимента были выявлены эрозивно-язвенные поражения СОЖ. Кроме того язвенный индекс (ЯИ) группы монотерапии ибупрофеном (0,97) почти в 10 раз превышал ЯИ группы комбинированной фармакотерапии АА ибупрофеном и винбороном (0,10) [2].

Целью исследования являются пролиферативная активность (ядерная метка Ki-67) и процессы апоптоза (цитоплазматическая или перинуклеарная метка CPP32) эпителиоцитов СОЖ крыс с АА при монотерапии ибупрофеном и его комбинацией с винбороном по данным иммуногистохимических (ИГХ) исследований.

Материалы и методы. Исследование проведено на 28 половозрелых крысах-самцах, разбитых на 4 группы: I – интактные крысы (n=7), II – крысы с смоделированным АА без лечения (контроль), III – крысы с АА (n=7), леченные ибупрофеном (218 мг/кг, внутривентриально), IV – крысы с АА (n=7), леченные ибупрофеном внутривентриально (218 мг/кг) в комбинации с винбороном (11 мг/кг, внутривентриально).

Все экспериментальные исследования над лабораторными животными проводили в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP) и с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы «Об охране позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях» от 18 марта 1986 г., Дирек-

and flow angina. The drug can be also administered to patients with impaired hepatic function, as it has its hepatoprotective properties [11].

In earlier studies we found out that 42.8% of the animals with adjuvant arthritis (AA) who used ibuprofen at 218 mg/kg, on day 28 of the experiment revealed erosive and ulcerative lesions of the coolant. In addition ulcerative index of (UI) ibuprofen monotherapy group (0.97) is almost 10 times higher than the combined pharmacotherapy group UI AA ibuprofen and vinboron (0.10) [2].

Objective: to characterize the proliferative activity (nuclear label Ki-67) and the process of apoptosis (cytoplasmic or perinuclear label CPP32) epithelial coolant rats with AA ibuprofen monotherapy and its combination with vinboron according to immunohistochemistry (IHC) studies.

Materials and methods. The study was carried out using 28 adult male rats, divided into 4 groups: I – intact rats (n=7), II – rats with modeled AA untreated (control), III – rats with AA (n=7) treated with ibuprofen (218 mg/kg, intragastric), IV – rats with AA (n=7) treated intragastrically with ibuprofen (218 mg/kg) in combination with vinboron (11 mg/kg, intragastric).

All experimental studies on laboratory animals were performed in accordance with the requirements of Good Laboratory Practice (GLP) and compliance with the guidelines of the Council of Europe Convention on the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes of March 18, 1986, the Directive of the European Parliament and of the Council EU 2010/63/EC of Sep-

тивы Европейского парламента и Совета ЕС 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей»; приказ МЗ Украины от 14 декабря 2009 г. №944 «Об утверждении порядка проведения доклинического изучения лекарственных средств и экспертизы материалов доклинического изучения лекарственных средств» и Закона Украины от 21 февраля 2006 г. №3447-IV «О защите животных от жестокого обращения» [12].

АА моделировали путем субплантарного введения полного адьюванта Фрейнда (Sigma, США. Состав: 1 часть ланолина, 2 части вазелинового масла и убитая вакцина БЦЖ из расчета 5 мг/мл) в заднюю правую лапку из расчета 0,1 мл на крысу [12]. Лечение АА проводилось с 14 по 28 день, путем внутрижелудочного введения исследуемых препаратов. Начало введения лекарственных средств отвечало максимальной воспалительной реакции [3, 12]. Эвтаназию крыс и забор материала с дальнейшей его фиксацией в 10% растворе нейтрального формалина проводили на 28 день эксперимента путем цервикальной дислокации под эфирным наркозом. Пересчет доз препаратов с дозы человека на крыс осуществляли с использованием коэффициента видовой чувствительности по Ю. Г. Рыболовлеву [7, 12].

Иммуногистохимические исследования выполняли на парафиновых срезах с использованием стрептавидин-биотинового метода («DAKO», Дания; LSAB2 Systems, HRP). Демаскировку антигена проводили в цитратном буфере с pH 6,0. В качестве первичных антител применяли мышинные и кроличьи моноклональные антитела. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 15-60 сек. [13, 14].

Пролиферативную активность клеток оценивали с помощью мышинных моноклональных антител к ядерному антигену Ki-67 («DAKO», клон MIB-1, Дания),

tember 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes; order by Ukrainian Ministry of Health from December 14, 2009 no. 944 “On approval of pre-clinical studies of medicinal products and the expertise of pre-clinical study of medicinal products materials” and the Law of Ukraine on February 21, 2006 no. 3447-IV “About the protection of animals from cruelty” [12].

АА modeled by subgaleal administration of complete Freund’s adjuvant (Sigma, USA. Composition: 1 part of lanolin, 2 parts of paraffin oil and killed Bacillus Calmette-Guerin vaccine in dose of 5 mg/ml) in the right hind paw of 0,1 ml per rat [12]. AA treatment was carried out from 14 to 28 days by intragastric administration of study drugs. The start of drugs administration meets the maximal inflammatory response [3, 12]. Euthanasia of the rats and fence material out of its fixation in 10% neutral formalin was performed on day 28 of the experiment by cervical dislocation under ether anesthesia. Conversion of drugs doses for human in rats was carried out using species sensitivity factor Yu. G. Rybolovlev [7, 12].

Immunohistochemical studies were performed on paraffin sections using streptavidin-biotin method (“DAKO”, Denmark; LSAB2 Systems, HRP). Antigen unmasking was performed in citrate buffer pH 6.0. Mice’s and rabbit’s monoclonal antibodies were used as the primary antibodies. The cell nuclei were tinted with Mayer’s hematoxylin for 15-60 seconds. [13, 14].

Proliferative activity of cells was assessed using murine monoclonal antibody to nuclear antigen Ki-67 (“DAKO”, MIB-1

как чувствительного маркера пролиферации методом T. Scholzen [15].

В препаратах при 400-кратном увеличении микроскопа определяли индекс пролиферации (ядерная метка Ki-67) и индекс апоптоза (перинуклеарная или цитоплазматическая метка CPP32 – caspase-3) в 5 случайно выбранных полях зрения (≥ 500 клеток), как долю в процентах положительно окрашенных ядер эпителиоцитов СОЖ в трех компартментах (I – поверхностный и ямочный эпителий; II – перешеечная зона, III – основа желез, средняя и нижняя треть желез в базальных отделах). Для оценки экспрессии CPP32 (caspase-3) в СОЖ в аналогичных участках использовалась полуколичественная шкала оценки интенсивности окраски: 0 (отсутствует) – отсутствие положительной реакции в клетках, 1 (слабая) – до 30% клеток отреагировали положительно, 2 (умеренная) – 31-60%, 3 (сильная) – 60% и более окрашенных клеток [16, 17, 18].

Иммуногистохимическое исследование проведено на базе Винницкого областного бюро патологической анатомии (г. Винница, Украина).

Микроскопию и фотографирование гистологических препаратов проводили с помощью светового микроскопа OLIMPUS BX 41 при увеличениях в 40, 100, 200 и 400 раз. Полученные снимки обрабатывали, проводили морфометрию и статистическую обработку с помощью программы «Quick PHOTO MICRO 2.3». Содержание клеточных элементов определяли в расчете на единицу условной площади (1 мм^2). При выполнении морфометрических исследований руководствовались основными принципами, изложенными в руководстве Г.Г. Автандилова (2002) [1].

Результаты и их обсуждение. Для оценки клеточного обновления СОЖ как маркер пролиферации нами был выбран ядерный антиген Ki-67, поскольку он регистрируется во все активные фазы

clone, Denmark) as a sensitive marker of proliferation by T. Scholzen [15].

The proliferation index (nuclear tag Ki-67) and apoptotic index (or perinuclear cytoplasmic label CPP32 – caspase-3) were measured in the formulations at 400-fold magnification in 5 randomly selected visual fields (≥ 500 cells) as the percentage of positively stained nuclei of epithelial cells of the coolant in the three compartments (I – patching and surface epithelium; II – isthmus area, III of – iron-based, middle and lower third of the glands in the basal). To assess CPP32 expression (caspase-3) in the coolant in similar areas used semiquantitative rating scale color intensity of 0 (none) – no positive reactions in cells, 1 (weak) – up to 30% of the cells reacted positively, 2 (moderate) – 31-60%, and 3 (strong) – 60% more stained cells and [16, 17, 18].

Immunohistochemical study was carried out on the basis Vinnitsa regional Office of Pathological anatomy (Vinnitsa, Ukraine).

Microscopy and photography of histological preparations was performed using a light microscope OLIMPUS BX 41 at magnifications of 40, 100, 200 and 400 times. The photographs were processed, undergone morphometry and were statistically analyzed using Quick PHOTO MICRO 2.3 program. The contents of cellular elements were determined per unit of the conventional area (1 mm^2). Morphometric studies were guided by the basic principles laid down in the manual G. G. Avtandilov (2002) [1].

Results and discussion. To assess cell renewal coolant as a proliferation marker, Ki-67 nuclear antigen was selected because it was registered in all active phases of the cell cycle (G_1 , S, G_2 and M), but not in the rest-

клеточного цикла (G1, S, G2 и M), но отсутствует в фазе покоя (G0) [5, 17]. Иммуногистохимический анализ экспрессии показал, что на 28 день эксперимента в интактной группе индекс пролиферации (ИП) был наивысшим, а экспрессия Ki-67 наблюдалась на уровне зоны типичного пролиферационного компартмента СОЖ и преобладала именно в герминативной зоне и местами распространялась на ямочный эпителий (рис. 1).

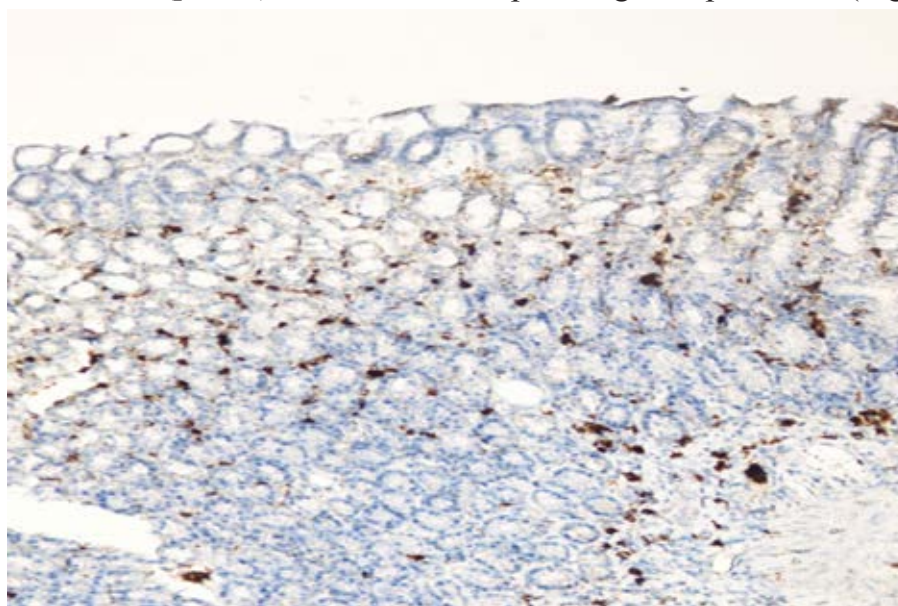


Рисунок 1 – Выраженная экспрессия Ki-67 в ядрах эпителиоцитов желудка. Интактная группа, 28 день эксперимента. ИГХ-маркировка $\times 100$.

Figure 1 – Severe expression of Ki-67 in the nuclei of epithelial cells of the stomach. Intact group, 28th day of the experiment. IHC-labeling. $\times 100$.

В контрольной группе ИП был снижен на 5% относительно интактных животных, что указывало на системные изменения в организме крыс при АА.

Монотерапия ибупрофеном характеризовалась слабой экспрессией Ki-67 (рис. 2), что отвечало статистически достоверному снижению ИП на 36% относительно аналогичного показателя животных контрольной группы. Выявленную нами экспрессию Ki-67 в глубине ямок СОЖ можно расценивать, как иммуногистохимический признак формирования НПВП-гастропатии, что согласуется с данными литературы (Lauwers G.Y. et al., 2001).

ing phase (G₀) [5, 17]. Immunohistochemical analysis of expression showed that on 28th day of the experiment, proliferation index in the intact group (PI) was the highest, and the expression of Ki-67 was observed at the level of the zone of typical proliferative compartment coolant and dominated it in the germinal zone and sometimes extended to patching the epithelium (Fig. 1).

PI in the control group was reduced by 5% relative to intact animals, indicating the systemic changes in rats with AA.

Ibuprofen monotherapy was characterized by a low expression of Ki-67 (Fig. 2), which corresponded to statistically significant decrease in the PI by 36% compared to the same period of the control group animals. We have identified, that the expression of Ki-67 in the depth of the coolant pits can be regarded as a sign of the formation of immunohistochemical NSAID-gastropathy, which coincides with the literature (Lauwers G.Y. et al., 2001).

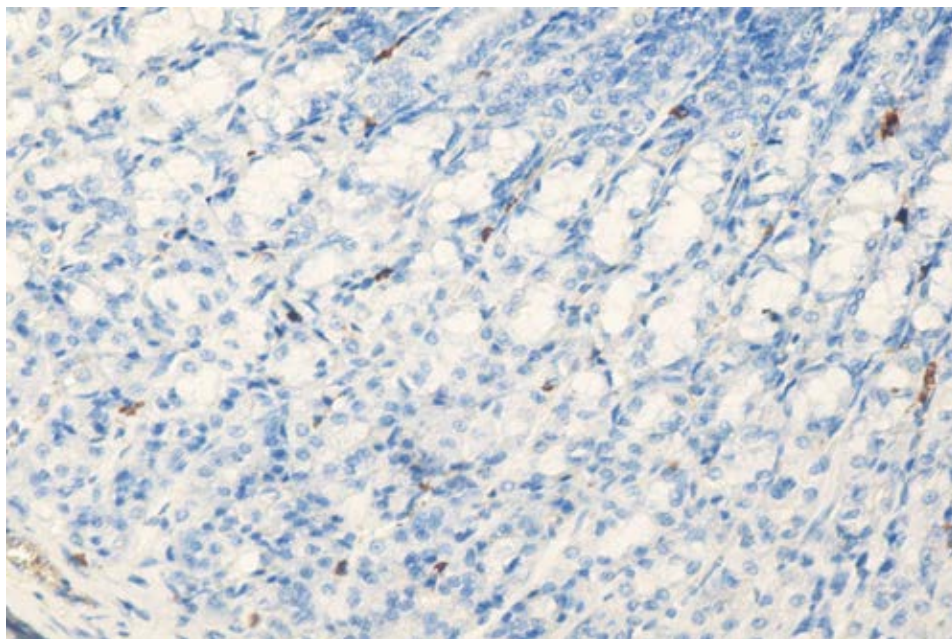


Рисунок 2 – Слабая экспрессия Ki-67 в ядрах эпителиоцитов желудка. Монотерапия ибупрофеном, 28 день эксперимента. ИГХ-маркировка ×200
Figure 2 – Poor expression of Ki-67 in the nuclei of epithelial cells of the stomach. Monotherapy ibuprofen, 28th day of the experiment. IHC-labeling. ×200.

Выше указанные изменения свидетельствуют о том, что повреждения СОЖ, возникающие при применении ибупрофена, приводят к изменению жизненного цикла эпителиоцитов и задержке их дифференциации, а следовательно к нарушению клеточного обновления СОЖ и ее структурной дезорганизации.

В группе комбинированного применения ибупрофена и винборона положительная маркировка Ki-67 обнаружена как в зоне перешейков, так и в базальных отделах желез желудка (рис. 3).

The above mentioned changes indicate that the coolant damages from the application of ibuprofen lead to changes in the life cycle of delay and epithelial differentiation, and thus to disruption of cell renewal coolant and its structural disorganization.

In the group of combined use of ibuprofen and vinboron positive Ki-67 labeling was detected in the zone of the isthmus, and the basal gastric glands (Fig. 3).

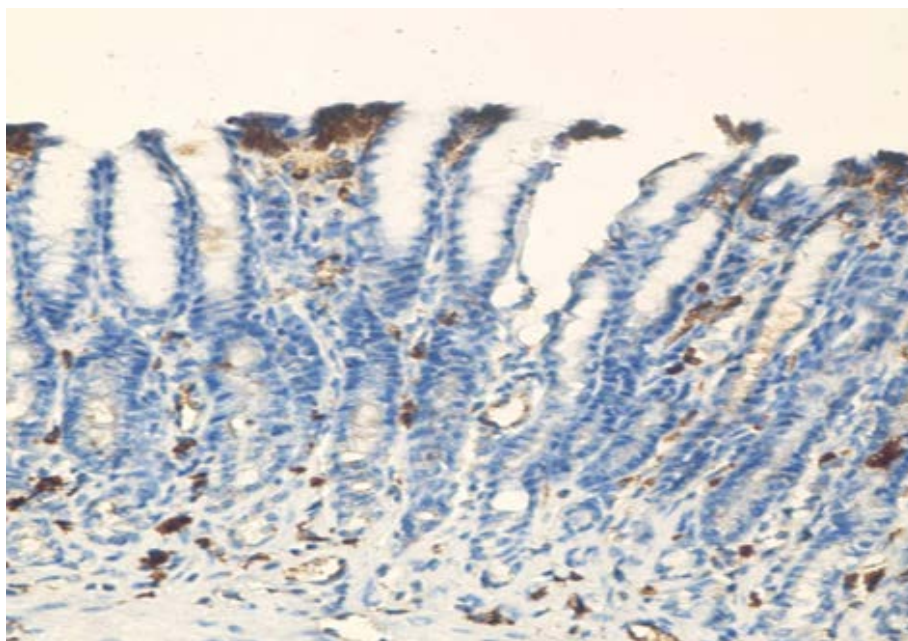


Рисунок 3 – Умеренная экспрессия Ki-67 в ядрах эпителиоцитов желудка. Комбинированное применение ибупрофена и винборона, 28 день эксперимента. ИГХ-маркировка $\times 100$

Figure 3 – Moderate expression of Ki-67 in the nuclei of epithelial cells of the stomach. Combined use of ibuprofen and vinboron 28th day experiment. IHC-labeling. $\times 100$.

ИП группы комбинированной фармакотерапии ($0,081 \pm 0,004$) превышал значения группы монотерапии ибупрофеном на 62%, что практически сопоставлялось с показателями интактных животных ($0,082 \pm 0,004$). Это указывало на способность винборона нивелировать антипролиферативные свойства ибупрофена, что в свою очередь, приводило к восстановлению регенеративных свойств эпителия СОЖ. Данные изменения пролиферативной активности при комбинированном применении ибупрофена и винборона согласуются с установленным в предыдущих исследованиях снижением язвенного индекса относительно группы монотерапии ибупрофеном [2].

Важная роль в поддержании тканевого гомеостаза отводится сохранению баланса между процессами пролиферации и апоптоза. Для изучения апоптоза эпителиоцитов СОЖ в качестве маркера была выбрана каспаза-3 (CPP32, Novocastra), как эффекторная в каскаде каспаз, задействованных в апоптозе. Ее активация оз-

PI group combined pharmacotherapy (0.081 ± 0.004) exceeded the value of ibuprofen monotherapy group by 62%, which is compared with virtually intact animals (0.082 ± 0.004). This indicated the capacity to neutralize the antiproliferative properties of vinboron ibuprofen, which in turn led to the recovery of the regenerative epithelium coolant properties. These changes in proliferative activity of the combined use of ibuprofen and vinboron coincide with established in previous studies concerning the reduction of ulcer index ibuprofen monotherapy group [2].

An important role in the maintenance of tissue homeostasis given to maintain the balance between the processes of proliferation and apoptosis. To examine the apoptosis of epithelial cells in the coolant as a marker has been selected caspase-3 (CPP32, Novocastra), in both the effector caspase cascade involved

начает необратимое следование клетки путем программируемой гибели.

Нами было установлено, что в группе монотерапии ибупрофеном экспрессия каспазы-3 отмечалась преимущественно в покровно-ямочном эпителии, прилежащем к острым эрозиям и язвам. Количество положительно окрашенных клеток составляло более 60% (рис. 4) и было достоверно выше в сравнении с группой комбинированной фармакотерапии ($p < 0,05$).

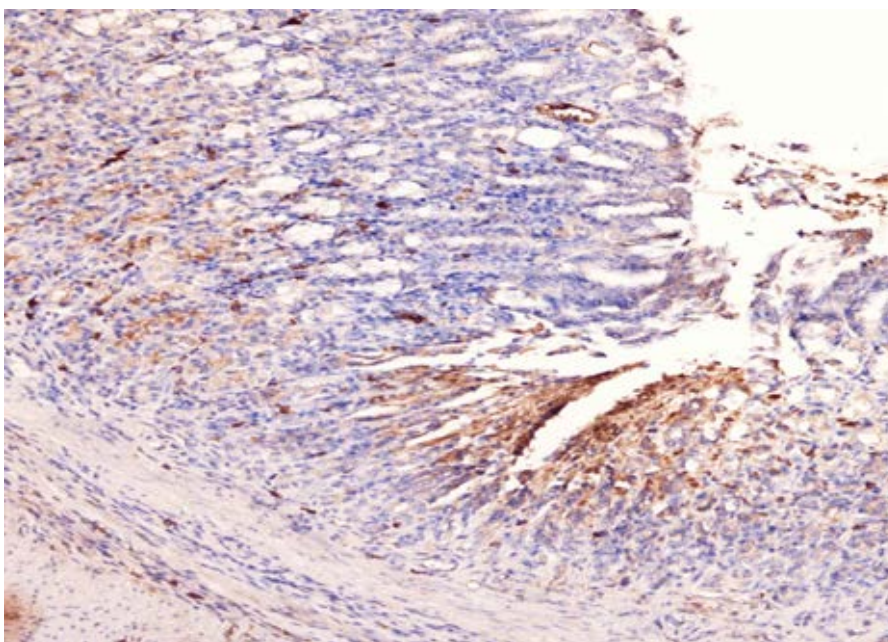


Рисунок 4 – Острая язва СОЖ. Сильная экспрессия CPP32 преимущественно в базальных отделах СОЖ. Монотерапия ибупрофеном, 28 день эксперимента. ИГХ окрашивание CPP32 $\times 200$

Figure 4 – Acute ulcer coolant. Strong expression of CPP32 mainly in the basal coolant. Monotherapy ibuprofen, 28th day of the experiment. IHC staining CPP32. $\times 200$.

В группе комбинированного применения ибупрофена и винборона, как и в группе интактных животных, экспрессия каспазы-3 колебалась от 10 до 30% (рис. 5).

in apoptosis. Its activation means irreversible cell adherence by programmed death.

We have found out that the in monotherapy ibuprofen group the caspase-3 expression was observed mainly in the fold and pit epithelium adjacent to the acute ulcers and erosions. The number of positively stained cells was more than 60% (Fig. 4) and was significantly higher in comparison with the group of combination drug therapy ($p < 0,05$).

Caspase-3 expression ranged from 10 to 30% in the group of combined use of ibuprofen and vinboron as in the group of intact animals (Fig. 5).

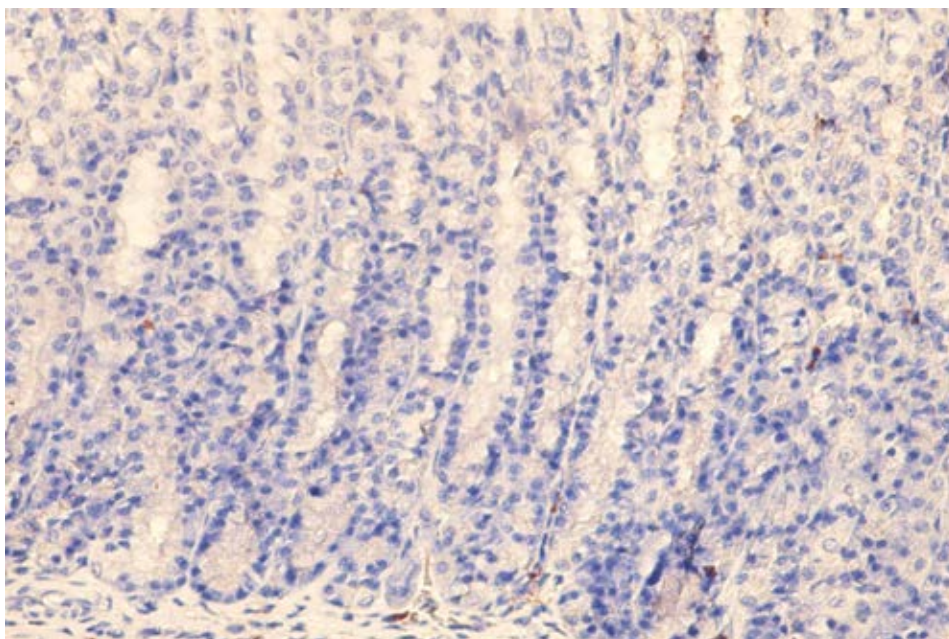


Рисунок 5 – Слабая экспрессия CPP32 преимущественно в перинуклеарных отделах экзокриноцитов главных желез. Комбинированное применение ибупрофена и винборона, 28 день эксперимента. ИГХ окрашивание CPP32 ×200
Figure 5 – Weak expression of CPP32 predominantly perinuclear departments exocrine glands principal. Kombinirovannoe primenenie vinboron ibuprofen and 28th day experiment. IHC staining CPP32. ×200.

Уменьшение экспрессии каспазы-3 при комбинированном применении вышеуказанных препаратов обращает внимание на способность винборона ослаблять ибупрофен-индуцированный апоптоз эпителиоцитов СОЖ. Следует отметить, что снижение уровня апоптотических клеток не несет в себе угрозы канцерогенеза. Так, согласно данным литературы (Ивашкин В.Т. и др., 2002), снижение уровня апоптоза при поражениях СОЖ является показателем эффективности лечения.

Причиной уменьшения количества апоптотических клеток при комбинированной терапии ибупрофеном с винборона, вероятно, является совокупность нескольких взаимодополняющих факторов, одним из которых является наличие у винборона противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств, поскольку воспаление расценивается как дополнительный путь активации апоптоза, помимо воздействий, напрямую стимулирующих запрограммированную

Reduction of the caspase-3 expression in the combined use of drugs above indicates the ability to weaken vinboron ibuprofen-induced apoptosis of epithelial cells of the coolant. It should be noted that the decrease in the level of apoptotic cells does not carry the threat of carcinogenesis. Thus, according to the literature (Ivashkin V.T. et al., 2002), reduction of apoptosis in lesions of coolant is an indicator of the effectiveness of treatment.

The reason for reduction of the number of apoptotic cells in combination therapy with ibuprofen with vinboron is probably a combination of several complementary factors, one of which is the presence of vinboron anti-inflammatory and immunomodulatory properties as inflammation regarded as an additional pathway of activation of apoptosis, besides the effects of directly stimulat-

клеточную гибель (Кононов А.В. и др., 2005).

Другой возможной причиной уменьшения уровня апоптотических клеток при коррекции гастротоксичности ибупрофена винбороном могут быть антиоксидантные свойства последнего, поскольку согласно общепринятым представлениям проапоптотический эффект НПВП может реализоваться через активацию свободно радикального окисления (Fukumoto K. et al., 2011; Tamaki K. et al., 2011), а антиоксиданты, обладающие гастропротективным действием, снижают уровень апоптоза (Dursun H. et al., 2009; Suleyman H. et al., 2009).

Выводы. Анализ результатов иммуногистохимического исследования свидетельствует о свойстве ибупрофена подавлять пролиферативную активность желудочных эпителиоцитов и индуцировать апоптоз, на что указывает активация каспазы-3. Вышеуказанные изменения приводят к нарушению способности СОЖ к адекватной регенерации.

Гастропротекторный эффект винборона в условиях применения ибупрофена обусловлен повышением пролиферативного потенциала с восстановлением регенеративных свойств желудочного эпителия. Кроме того винборон способен подавлять индуцированный монотерапией ибупрофеном апоптоз эпителиоцитов желудка, что способствует поддержанию клеточного гомеостаза СОЖ.

Бібліографічний список

1. Гладких, Ф.В. Сучасні шляхи послаблення ульцерогенності нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, невирішені питання та шляхи оптимізації / Ф.В. Гладких, Н.Г. Степанюк // Запорозький медичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 82–86. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2014_2_23.
2. Гладких, Ф. В. Характеристика про-

ing programmed cell death (Kononov A.V. et al., 2005).

Another possible reason for reduction of the level of apoptotic cells in the correction gastrototoxicity vinboron ibuprofen may be the antioxidant properties of the latter, since, according to the generally accepted ideas proapoptotic effect of NSAIDs can be realized through the activation of free radical oxidation (Fukumoto K. et al, 2011;. Tamaki K. et al, 2011). and antioxidants, having gastroprotective effect, reduce the level of apoptosis (Dursun H. et al, 2009;. Suleyman H. et al, 2009.).

Conclusions. Analysis of the results of immunohistochemical studies indicates the ibuprofen property to suppress proliferation activity of gastric epithelial cells and induce apoptosis, as indicated by activation of caspase-3. Above mentioned changes lead to disruption of coolant capacity for adequate recovery.

Gastroprotective effect of vinboron in terms of ibuprofen is conditioned by the increase in the proliferative capacity of the restoration of the regenerative properties of the gastric epithelium. Besides, vinboron is able to inhibit apoptosis induced by ibuprofen monotherapy epithelial cells of the stomach, which helps to maintain cellular homeostasis coolant.

References

1. Hladkykh F. V., Stepaniuk N. H. Modern ways of easing ulcerating NSAIDs: achievement, outstanding issues and ways to optimize. Zaporozhye Medical Journal. 2014. No. 2. P. 82-86;; http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2014_2_23.
2. Hladkykh F. V., Stepaniuk N. H. Charac-

- тизапальної та знеболюючої активності ібупрофену та його комбінації з вінбороном на моделі ад'ювантного артриту у щурів / Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 2 (79). – С. 108–111. – Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2015_2_33.
3. Павлюк, Г. В. Аналгезуюча дія німесулід у умови комбінованого застосування з амлодипіном на тлі експериментального ревматоїдного артриту / Г. В. Павлюк, Н. М. Серединська // Матеріали міжнародної конференції «Наука в епоху дисбалансів» 3 частина (25 січня 2016 р.). – Київ, 2016. – С. 120–125.
 4. Свінцицький А.С. НПЗЗ-гастропатії : сучасний стан проблеми // Кримський терапевтичний журнал. – 2010 – Т. 10, № 2. – С. 280–286.
 5. Федченко, С. Н. Роль маркеров клеточного обновления (Ki-67) и апоптоза в возникновении и прогрессировании нарушений клеточного гомеостаза эпителиоцитов желудка, ассоциированных с воздействием на организм паров толуола / С.Н. Федченко, Л.О. Галузина // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 2. – Т. 2. – С. 272–274.
 6. Kroemer, G. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. / G. Kroemer, L. Galluzzi, C. Brenner // *Physiological reviews*. – 2007. – № 87 (1). – P. 99–163.
 7. Рыболовлев, Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
 8. Rainsford K. D. Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects: monograph. – Heidelberg: Springer Basel, 2012. – 259 p.
 9. Каратаев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник
 - teristics of the inflammatory and analgesic activity of ibuprofen and its combination with the model vinboronom adjuvant arthritis in rats. *Journal of Research*. 2015. No. 2 (79). P. 108–111; http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2015_2_33.
 3. Pavljuk G. V., Seredins'ka N. M. Analgesic effect of nimesulide provided the combined use of amlodipine on the background of experimental rheumatoid arthritis. International Conference “Science in the era imbalances” Part 3. Kyiv, 2016. P. 120–125.
 4. Svincic'kij A. S. NSAID gastropathy: current state of problem. *Crimean therapeutic journal*. 2010. Vol. 10, no. 2. P. 280–286.
 5. Fedchenko S. N., Galuzina L. O. The role of markers of cell renewal (Ki-67) and apoptosis in the genesis and progression of epithelial cell homeostasis disorders of the stomach, associated with exposure to toluene vapor body. *News of problems biology and medicine*. 2011. Vol. 2, no. 2. P. 272–274.
 6. Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiological reviews*. 2007. No. 87. P. 99–163.
 7. Rybolovlev Ju. R., Rybolovlev R. S. Dosing for mammals substances constants biological activity. *Reports of the Academy of Sciences of the USSR*. 1979. No. 6. P. 1513–1516.
 8. Rainsford K. D. Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects. Monograph. Heidelberg. Springer Basel, 2012. 259 p.
 9. Karateev A. E., Jahno N. N., Lazebnik

- Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. – 168 с.
10. Степанюк, Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями: монографія / Г.І. Степанюк, О.О. Пентюк, Р.П. Піскун. – Вінниця: Изд-во «Континент-Прим», 2007. – 243 с.
11. Сергеев С.В. Фармакотерапевтична ефективність вінборону при експериментальних гепатитах: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Київ, 2002. – 19 с.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації. За ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – Київ: ВД «Авіцена», 2001. – 527 с.
13. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
14. Аруин Л. И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, № 1. – С. 5–10.
15. Scholzen T. et al. The Ki-67 protein interacts with members of the heterochromatin protein 1 (HP1) family: a potential role in the regulation of higher-order chromatin structure // J. Pathol. – 2002. – Vol. 196. – P. 135–144.
16. Животова Е. Ю. Участие регуляторных пептидов в поддержании тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудка: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Владивосток, 2014. – 39 с.
17. Осадчук, О. М. Роль маркеров клеточного обновления и апоптоза эпителиоцитов при заболеваниях желудка, ассоциированных с H. Pylori / О. М. Осадчук, Н. Ю. Коган, И. М. Кветной // Вестник ВолГМУ. – 2007. – № 1 (21). – С. 29–33.
18. Cassaro M., Rugge M., Tieppo C. et al. L. B., Kukushkin M. L., Drozdov V. N., Isakov V. A., Nasonov E. L. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. Moscow: «IMA-PRESS», 2009. 168 p.
10. Stepaniuk H.I., Pentjuk O. O., Piskun R. P. Vinboron - a drug with polytropic pharmacological properties: monograph. – Vinnicja: Izdat. «Kontinent-Prim», 2007. 243 p..
11. Sergeev S.V. Pharmacological efficacy in experimental hepatitis vinboronu: author. dis. candidate. medical sciences.. Kyiv, 2002. 19 p.
12. Preclinical studies of drugs: method. have recommendations; A.V. Stefanov. Kyiv: «Avicena», 2001. P. 527.
13. Avtandilov G.G. Fundamentals of quantitative pathological anatomy. Moscow: «Medicina», 2002. P. 240.
14. Aruin L.I. Apoptosis during pathological processes in the digestive organs. Clinical medicine. 2000. Vol. 78, no. 1. P. 5–10.
15. Scholzen T. et al. The Ki-67 protein interacts with members of the heterochromatin protein 1 (HP1) family: a potential role in the regulation of higher-order chromatin structure. J. Pathol, 2002. No. 196. P. 135–144.
16. Zhivotova E. Ju. Participation of regulatory peptides in the maintenance of tissue homeostasis of the gastric mucosa: author. dis. dr. med. sciences: spec. Vladivostok, 2014. P. 39.
17. Osadchuk O. M., Kogan N.Ju., Kvetnoj I.M. The role of markers of cell renewal and apoptosis of epithelial cells in diseases of the stomach, associated with H. Pylori. Bulletin VolGMU. 2007. No. 1 (21). P. 29–33.
18. Cassaro M., Rugge M., Tieppo C. et al.

Indefinite for non-invasive neoplasia lesions in gastric intestinal metaplasia: the immunophenotype // J. Clin. Pathol. – 2007. – Vol. 60. – P. 615–621.

* * *

Гладких Фёдор Владимирович – врач-интерн отделения скорой и неотложной медицинской помощи Казатинской центральной районной больницы Винницкого областного Совета. Область научных интересов: поиск и изучение новых подходов к улучшению профиля безопасности и повышению эффективности фармакотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами. E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Степанюк Наталья Георгиевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Область научных интересов: изучение влияния препаратов с политропными фармакологическими свойствами на фармакокинетику и фармакодинамику нестероидных противовоспалительных препаратов.

Вернигородский Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, судебной медицины и права Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Область научных интересов: изучение морфогенеза метаплазии слизистой оболочки желудка при предраковых состояниях; патоморфологическая характеристика хронического атрофического метапластического гастрита.

Indefinite for non-invasive neoplasia lesions in gastric intestinal metaplasia : the immunophenotype. J. Clin. Pathol. 2007. Vol. 60. P. 615–621.

* * *

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor-intern in the specialty “Medicine of emergency conditions” course of anesthesiology and intensive care Department of Surgery №1 at Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University. Area of expertise: search and study for new approaches to improve safety and increase of pharmacotherapy efficiency with non-steroid anti-inflammatory drugs. E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Stepaniuk Nataliia Heorhiivna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology at Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University. Area of expertise: the study of the effect of drugs with polytropic pharmacological properties on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Vernyhorodskyi Sergii Viktorovych – Doctor of Medicine Sciences, Professor, Professor of the Department of pathological anatomy, forensic medicine and law at Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University. Area of expertise: study for morphogenesis of metaplasia of stomach mucous membrane in precancerous states; patomorphologic characteristic of chronic atrophic metaplastic gastritis.

УДК 615.15.4:61(091)

ГАЛЕН И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ**К.С. Гузев***ЗАО «Ретиноиды», г. Москва, Россия***GALEN AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY****K.S. Guzev***Retinoidy Irs, Moscow, Russia***E-mail: guzev3@yandex.ru**

На конкретных примерах показано, что Гален при назначении тех, или иных сложных лекарств учитывал свойства используемых компонентов, их дозы, предлагал разумные сочетания ингредиентов в смеси, а также готовил лекарственную форму, способную оказать своё фармакологическое действие. Анализ представленного материала дал основание по праву считать Галена не только выдающимся врачом, но и одним из первых фармацевтов-технологов.

Ключевые слова: римский врач Гален, история фармации, фармацевтическая технология, способы приготовления лекарств.

По мнению многих авторов, Гален был выдающимся врачом, вклад которого в медицину переоценить невозможно. Принято считать, что основную роль он сыграл в развитии анатомии. В учебниках по этому предмету римскому врачу обязательно посвящается несколько страниц. Из других медицинских специальностей, обязанных Галену своим развитием, называют физиологию и фармакологию, но в учебниках по этим предметам имя Галена не упоминается. По-видимому, с точки зрения современных физиологов и фармакологов, его роль в становлении этих дисциплин не так значительна, как считают историки

Using certain examples we have shown, that Galen took the properties of the used components and their components into consideration, offered sensible ingredients combinations and blends, and prepared a dosage form, capable of implementing its pharmacological action. The analysis of the materials gave grounds to consider Galen not only as an outstanding doctor, but one of the first manufacturing chemist.

Keywords: Roman doctor Galen, history of pharmacy, technology of pharmacy, methods of drugs preparation.

On the opinion of many authors, Galen was an outstanding doctor, whose contribution into medicine is hard to overestimate. It is considered that he played its principal role in anatomy development. There are several pages in student books on this subject devoted this Roman doctor. Galen also influenced the development of physiology and pharmacology, but there is no reference to him in the books on these subjects. Apparently from the point of view of contemporary physiologists and pharmacologists his role in their fields was not as significant

медицины. Однако есть раздел медицины, вклад Галена в развитие которого, считается решающим. Имеется в виду фармация. Во всех учебниках по фармации и, в частности, по фармацевтической технологии, заслуги Галена обязательно отмечаются. В чём же состоит особая роль Галена в фармации? Для получения ответа на этот вопрос мы проанализировали некоторые высказывания историков медицины и фармации на эту тему. Вот лишь некоторые из них.

И.И. Левинштейн, не настаивая на особом вкладе Галена в фармацию, всё же отмечает, что Гален разделил лекарства на «простые, действующие элементарными свойствами (холод, тепло, влажность, сухость), и сложные, действующие в зависимости от различного сочетания главных и побочных свойств (горькие, сладкие, кислые и. т. п.)». По мнению автора, Гален впервые оспорил постулаты школы Гиппократов, утверждавшие, что лекарства в природе даны в готовом виде. Гален выдвинул предположение, что в растениях и животных есть полезные соединения (лекарства) и вредные, которые надо отбрасывать. Основными технологическими приёмами, использовавшимися при изготовлении лекарств, по его мнению, являлись «изрезывание, толчение (измельчение), растирание, настаивание, отваривание, растапливание и др.» [1].

Согласно мнению Г. Гезера сам Гален предпочитал применять простые лекарственные средства [2].

Интересна трактовка вклада Галена в фармацию, изложенная доктором медицины К.С. Яцутой, в «Кратком курсе фармации и фармакогнозии». По мнению этого автора, все лекарственные препараты в смысле их приготовления Гален разделил на:

- простые, к которым принадлежат вещества животного и растительного происхождения (травы, листья, корни, органы и ткани животных);
- химико-фармацевтические, приго-

as medicine historians think. However the medicine field where Galen contribution is considered to be decisive is pharmacy. All pharmacy student books note a big contribution of Galen, particularly in technology of pharmacy. Why the role of Galen in pharmacy is so special? To answer this question we will analyze some expressions of the medicine and pharmacy historians. Here are some of them.

I.I. Levinstein do not speak about a special contribution of Galen into pharmacy, but notes the division of drugs into “simple, which act with element properties (cold, warm, humidity, dryness), and complex, which act depending on different combinations of principal and side effects (bitter, sweet, sour etc.)”. On the author’s opinion, Galen for the first time questioned the postulates of Hippocrates school, which believed that drugs are given by nature in its final form. Galen supposed, that plants and animals have useful compounds (drugs) and harmful compounds, which need to be eliminated. On his opinion, the basic technological methods for drugs preparation were “indentation, grinding (bucking), maceration, decoction, firing etc.” [1]

According to G. Gezer’s opinion Galen himself would implement simple drugs [2].

Explanation of Galen’s contribution into pharmacy by K.S. Yatsuta in “Brief Course of Pharmacy and Pharmacognosy” is interesting. On the opinion of this author, all drugs were divided by Galen in terms of their preparation:

- simple, which include substances of animal and vegetable origin (herbs, leaves, rhizomes, organs, and tissues of animals);

товление которых производится химическим путём (сода, сера и т. д.);

– сложные или галеновые препараты.

Сложность галеновых препаратов, таким образом, заключается в том, что они могут состоять из представителей первых двух групп [3].

Интересна, на наш взгляд, и точка зрения историков медицины Т. Мейер-Штейнега и К. Зудгова, согласно которой Гален различал три стадии действия лекарств. В первую стадию, прежде всего, проявляются основные присущие им свойства (теплота, холод, сухость, влажность). Во вторую стадию осуществляется комбинированное действие этих основных свойств, в третью стадию, наконец, реализуются специфические свойства отдельных лекарственных веществ (рвотное, слабительное, мочегонное действие). Следующим принципом деления лекарственных веществ является принцип «действующего вещества (potential)». По Галену эти вещества различаются по степени действия. 1-я группа представлена соединениями с едва проявляющимся действием, 2-я группа – веществами с заметным действием, в 3-ю группу – сильнодействующие вещества и в 4-ю группу – входят вредные и разрушающие организм соединения [4].

В Большой медицинской энциклопедии (издание второе), в статье, посвящённой Галену (автор статьи – Б.Д. Петров), утверждается, что Гален обобщил способы обработки лекарственных веществ и опроверг взгляды последователей Гиппократов, считавших, что в природе лекарства существуют в готовом виде, и поэтому они не требуют какой-либо обработки [5].

С нашей точки зрения, ближе всех к пониманию вклада Галена в фармацевтическую науку подошёл профессор И.А. Муравьёв. Он считал, что исторический вклад Галена в фармацию заключается в том, что он изменил представления о лекарствах, которые сложились ко II в. под влиянием взглядов Гиппократов. Как уже

– chemical and pharmaceutical, which are prepared by chemical methods (soda, sulfur etc);

– complex or galena drugs.

Thus the complexity of galena drugs is in the fact that they can consist representatives of both first groups [3].

In our opinion, the point of view of such medicine historians as T. Meyer-Steineg and K. Zudgov. According to them Galen calculated three stages of drugs action. The first stage includes primarily the appearance of basic properties (warmth, cold, dryness, humidity). The second stage includes combined action of the basic properties, and the third stage comprises the realization of specific properties of separate drugs (emetic, depletory, diuretic action) The next principal for drug substances classification is the method of “acting substance (potential)”. According to Galen these substances differ by the action degree. The first group is represented by the compounds with barely pronounced action, the second group is represented by the substances with pronounced action, the third group includes strong active substances, and the forth group comprises harmful and organism destroying compounds [4].

There is a statement in the Big Medical Encyclopedia (second edition), in the article devoted to Galen (author B.D. Petrov), that he generalized the ways for drug substances processing and deflated the views if Hippocrates followers, who considered that drugs exist in nature as a ready to use product and do not need any processing [5].

We believe that Professor I.A. Muravyov was the closest scientist to understanding of

было сказано выше, Гиппократ считал, что в природе лекарства даны в готовом виде и оптимальном сочетании, и задача врача заключается в сохранении их природного состояния. Гален же впервые выдвинул положение, что в лекарствах – растительных или животных – есть вещества, которые полезны, т. к. оказывают лечебное действие, и есть вещества бесполезные и даже вредные, от которых можно и нужно избавляться. Так возникла идея об «извлечениях» из растений и животных, в которые переходят действующие вещества, или, как раньше говорили, действующие начала. Отдавая дань достижениям Галена, И.А. Муравьев пишет: «Значение Галена в развитии технологии лекарств и фармации вообще заключается в предложенных им принципах, теориях, технических приёмах и указаниях, которые были изложены в многочисленных работах, пережили его эпоху, и пользовались большим авторитетом до XVI в.» [6]. Как видно, Иван Алексеевич разделяет точку зрения предыдущих авторов, но в заслугу Галену ставит ещё и то, что он помимо формулирования определённых теоретических основ фармации предложил ещё и технические приёмы приготовления лекарств. Можно констатировать, что Гален при получении лекарств осознанно перерабатывал сырьё с помощью особых приёмов, придавая ему форму, способную более эффективно проявить своё лечебное действие.

В настоящем исследовании была поставлена цель – на конкретных примерах подтвердить изложенные выше данные на основе изучения открытых литературных источников.

К сожалению, наши попытки обнаружить доступные для понимания современного читателя подлинные труды римского врача, посвящённые приготовлению лекарств, не увенчались успехом. Всё, что нам удалось найти, написано, как правило, в XV в., на классическом латинском языке, да ещё и готическим шриф-

the Galen's contribution in pharmaceutical science. He supposed that historic contribution of Galen in pharmacy is in his change of view about drugs which was in II century influenced by Hippocrates school. As it was mentioned above, Hippocrates believed that drugs in nature are ready to use in its optimal combination, and the doctor's task is to keep their natural condition. Galen for the first time supposed that vegetable and animal origin medicines have substances which are useful, since they implement treatment activity, and useless substances which need to be eliminated. The idea about extracts from plants and animals with active substances appeared in this manner. Paying a tribute to Galen, I.A. Muravyov writes "The significance of Galen in the development of drugs technologies and pharmacy is in the principals proposed by him, theories, technical methods, and guidelines which were given in his works survived his epoch and had authority up to XVI century." [6]. As we can see, Ivan Alekseevich Muravyov shares point of view of previous authors, but he emphasizes that Galen offered technical methods for drugs production, apart from certain theoretic bases of pharmacy stipulation. We can note that while obtaining drugs Galen processed raw materials using special methods, and made a form, capable of efficient action of its treating properties.

In this study we had a purpose to prove the data mentioned above on vivid examples, by studying open literature sources.

Unfortunately, our tries to reveal understandable for contemporary readers sources of Roman doctor, devoted to the drugs production were not successful. All we could

том. Расшифровка этих трудов должна проводиться специалистами. Однако нам всё же удалось обнаружить источник с цитатами «из Галена», заслуживающий доверия. Речь идёт о грандиозном труде Авиценны «Канон врачебной науки». Имя Галена в «Каноне» повторяется довольно часто, что свидетельствует о большом влиянии его трудов на Ибн Сину. Так, в книге I Гален цитируется 35 раз, в книге II ссылки на Галена встречаются 77 раз, в книге III (томах 1 и 2) упоминание о трудах учёного обнаружено 70 раз, в книге IV – 49 раз, а в книге V – 27 раз. Цитируя Галена, Ибн Сина ставит перед его именем уважительный эпитет – «достойнейший из врачей». Во второй книге Канона, в которой описываются свойства простых лекарственных средств, часто встречаются слова: «Гален говорит...», «по Галену...», «согласно утверждению Галена ...», «в отличие от Галена...». То есть спустя 9 столетий Авиценна открыто цитирует Галена, поправляет его, спорит с ним, и отзываясь о нём с уважением и доброжелательством [7].

Ниже мы приводим несколько таких цитат, сопроводив их комментарием.

Так, в книге II «Канона» Авиценна пишет: «Гален рассказывает, что ему как-то случилось чрезмерно растереть составные части каммунии (семена тмина, авт.), и оно (средство, авт.) превратилось в мочегонное, тогда как ранее ему было свойственно отпущение естества. Поэтому не нужно преступать меру при растирании лекарств, обладающих разреженным веществом» [7]. Этот пример показывает, что Гален уже в его время понимал важность такого технологического показателя, как размер частиц порошка при измельчении сырья.

Интересны технологии приготовления лекарственных кашек с различным фармакологическим эффектом, приведённые в «Каноне» Ибн Сины:

1. «Лекарственная кашка Галена, лечащая почки, мочевого пузыря

find was written in XV century in classic Latin in Gothic font. Deciphering of these papers should be done by experts. However we could find a reliable source with Galen quotes. It was a colossal work of Avicenna “The Canon of Medicine”. Galen’s name is encountered rather often there, which proves a big influence of his works on Ibn Sina. So the first book quotes Galen 35 times, in II book, they are encountered 77 quotes, in III book (vol. I and II) the scientists is mentioned 70 times, in IV book – 49 times, and in V book 27 times. Quoting Galen, Ibn Sina put a respectful epithet before his name – “well-deserved doctor”. In the second book of Canon, where the author describes the properties of simple drugs there are expressions: “Galen said...”, “according to Galen...”, “following the Galen’s statement...”, “unlike Galen...”. I.e. after 9 centuries Avicenna openly quotes Galen, make remarks to him, argue with him, and make respect to him [7].

We cite several passages with comments below.

In the II book Avicenna writes “Galen tells that he could by chance grind composite parts of communia (*cumin seeds, aut*), and it transformed into diuretic agent. Therefore it is necessary to draw the line in grinding of medicines with rare substance” [7]. This example shows that Galen in his time understood the importance of the technological index of the powder particles size after raw materials grinding.

Technologies of preparation of medicinal paps with different pharmacological effects, shown in “Canon” of Ibn Sina are also interesting:

и, в целом, оздоравливающая всё тело. Растительные компоненты (листья, корни, семена – всего 13 компонентов), взятые в равных количествах, смешивают, тщательно измельчают, замешивают на меду, очищенном от пены».

2. Ещё одна лекарственная кашка от Галена, помогающая при болях в печени, кашле и кровавой рвоте готовится следующим образом. Берут 12 растительных компонентов, мёд, вино, камедь. Все компоненты смешивают, тщательно измельчают, просеивают и замешивают на меду.
3. Кашка с куркумой по Галену «помогает от застарелых болей в печени, селезёнке, открывает все закупорки, случающиеся в органах пищеварения, изгоняет ветры, гонит мочу, помогает от всех болезней в почках, мочевом пузыре и в матке. Берут 21 растительный компонент, добавляют в эту смесь сколопендру аптечную и после измельчения и просеивания смачивают бальзамовым маслом и замешивают на меду».
4. Лекарственная кашка, из числа предложенных Галеном, эффективная при лечении болезней лёгких. «Вначале готовят смесь мёда и камеди терпентинового дерева. Смесь готовят в котле с двойным дном и, когда она начинает густеть, прибавляют гальбан и продолжают варить до того момента, когда им хотят капнуть, а капля не образуется. После охлаждения смеси, в неё прибавляют остальные смешанные и тщательно измельчённые лекарственные компоненты».

Анализ представленных прописей, состоящих, в основном, из растительных компонентов, свидетельствует, что вначале Гален ингредиенты смешивал, тщательно измельчал и просеивал. Да-

1. “Medicinal pap of Galen, which heals kidneys, bladder, and the whole body. Its plant components (leaves, roots, seeds – together 13 components), got in equal volume, are blended, mixed with honey without foam”.
2. One more medicinal pap of Galen which treats liver aches, caught, and blood vomit is prepared as following. 12 plant components, honey, wine, gum are blended together, milled, sowed and mixed with honey.
3. Galen’s pap with turmeric “helps in treatment of old diseases in liver, spleen, opens all corkings in digestive organs, eliminates winds, sends urine, treats all diseases in kidneys, bladder, and womb. It requires 21 plant component, adding it with Ceterach officinarum, then it’s milled and sowed, moisture with balsam oil and mixed with honey”.
4. Medicinal pap of Galen effective for the treatment of lungs diseases. “It starts with the preparation of a blend of honey and gum of terpine tree. The blend is prepared in a boiler with double bottom and, when it starts getting thicker, it is added with galbanum and is boiled on up to the moment when the drop doesn’t form. After cooling of the blend it is added with the rest of mixed and milled medicinal components”.

The analysis of these paps, which contained mainly plant components, gives evidence that at the beginning Galen mixed ingredients, milled and sowed them. The powder obtained he mixed with honey,

лее полученный порошок он смешивал с мёдом, который специально для этого варили, удаляя с его поверхности пену. Обращает на себя внимание тщательность, с которой проводилась подготовка растительного сырья. Его смешивали, измельчали, просеивали, добиваясь, таким образом, стандартных размеров частиц порошка. Если в первых двух прописях смесь измельчённых растительных компонентов сразу замешивали на меду, то в третьей прописи полученный порошок сначала смачивали маслом, и только потом добавляли мёд. Вероятно, Гален уже знал, что использование масла позволяет экстрагировать из взятых семян полезные компоненты (например, эфирные масла), которые невозможно извлечь иным путём. Обращает на себя предварительная подготовка мёда. Уже во II в. мёд варили, очищая его от нежелательных компонентов и, продлевая тем самым срок его хранения. Ещё одна важная деталь – это использование котла с двойным дном. По нашему мнению, этот котёл – не что иное, как водяная баня, которая позволяла удерживать постоянную температуру при упаривании жидких компонентов до заданной вязкости. Кстати, методику определения вязкости полученного продукта по образованию капли мы используем до настоящего времени.

Приготовление общеукрепляющего и тонизирующего средства – уксусомёда – по Галену делается следующим образом: «берут хорошего мёда, ставят на слабо тлеющие угли, снимают пену, добавляют к нему уксуса, не очень кислого и не слабого, и осторожно кипятят на огне, чтобы они хорошо смешались, и уксус не остался сырым. Затем охлаждают и сохраняют. Когда желают его употребить, то смешивают с водой. Но смешивать надо так, как любит больной. Те, кто любит покислее – добавляют средства побольше, а тому, кто любит послаще, берут побольше воды».

При изготовлении этого средства, об-

which was prepared in a special way, removing foam from the surface. Thoroughness of the plant materials preparation is remarkable. It was mixed, milled, sowed, achieving the standard sizes of powder particles. If in first two recipes the blend of plant components was mixed with honey at once, in third recipe the powder obtained was moisture with oil, and then added with honey. Galen probably knew that oil implementation allowed extraction of useful components from the seeds (for example essential oils), which are impossible to isolate in any other way. Preliminary preparation of honey is also remarkable. In II century honey was boiled, cleaned from undesirable components, expanding its expiry day. The use of the boiler with double bottom is one more important detail. We think that this boiler in reality is a water bath, which would allow keeping the stable temperature while vaporization of liquid components up to the viscosity needed. Besides, we still use the method of a final product's viscosity determination nowadays.

Preparation of general strengthening and tonic agent – vinegar honey – by Galen is made using the following method: “fine honey is taken, put on cinders, foam is removed, added with vinegar, not sour but not weak, carefully boiled in flames for their good mixture, and vinegar would not remain raw. Then it is cooled and preserved. Before using it is mixed with water. But there is no need to mix them, as patient would like. Those who like sour vinegar can add more agent, and those who like it sweet take more water”.

The following feature of this agent prepa-

ращает на себя внимание следующее. Первое, это – подготовка мёда: кипячение и удаление из него пены, и второе – уксусомёд, о котором шла речь, можно рассматривать в качестве, как бы сейчас сказали, «внутриаптечной» заготовки с увеличенным сроком годности, которую при необходимости можно брать с собой к больному, для приготовления лекарства непосредственно у его постели. Вероятно, Гален уже тогда знал о консервирующем свойстве мёда.

Интересно, что Гален для своих сиропов с мёдом рекомендует использовать разную воду. В одном рецепте Гален советует для приготовления сиропа из сотового мёда применять прозрачную, пресную, родниковую воду, а в другом – воду дождевую. Исходя из этого, не подлежит сомнению, что Гален различал как простую, «минеральную», так и дистиллированную, «дождевую», воду.

Сложное средство Галена, которое помогает при «заболевании лёгочной трубки, язвы в лёгких, харканьи гноем и кровью», имеет многокомпонентный состав – содержит 16 различных ингредиентов. «При его приготовлении предварительно мёд и камедь терпентинового дерева варят в двойном сосуде. Когда смесь загустеет, к ней прибавляют гальбан и варят до того предела, когда капли не расходятся. Затем смесь охлаждают и прибавляют все остальные компоненты в растёртом виде». Опять мы встречаем использование водяной бани. В этом рецепте интересна также раздельная переработка сухих и легкоплавких компонентов.

Галеном описано также лекарство против заболевания толстого кишечника (запора). «Берут шафрана, сумбула, мирры, куста, белого перца, длинного перца и гальбана, бальзамного масла, китайской и цейлонской корицы, коры корня мандрагоры, выжатого сока мандрагоры, семян дикой моркови, сагапена. Растительные компоненты измельчают в смеси бальзамного масла и соке мандрагоры, а

ration attracts attention. The first is the honey preparation: boiling and foam removal, and the second is vinegar-honey, mentioned above, which can be considered intrapharmacy preparation with prolonged expiry date, which can be used and prepared near the patient's bed. Galen probably knew the preservative properties of honey.

One more interesting fact is that Galen recommends using different water for his syrups with honey. In one recipe Galen advises using transparent, fresh, springwater, and in another he uses rainwater. Therefore there is no doubt Galen differentiated simple, “mineral”, and distilled, “rain” water.

Complex agent of Galen, which helps treating “the diseases of a lung tube, ulcers of lungs, gleet and blood cough” has multi-component content with 16 different ingredients. “For its preparation honey and terpineum tree gum are boiled in a double vessel. When the blend gets thicker, it is added with galbanum and boiled to the moment when drops are not separated. Then the mixture is cooled and added with the rest milled components”. Again we see the application of a water bath. This recipe is interesting because of the separate procession of dry and easily melted components.

Galen also described a medicine for the treatment of colonopathy (corpostasia). “Saffron, sambul, myrrh, bush, white pepper, long pepper, and galbanum, balsam oil, Chinese and Ceylonese cinnamon, bark of mandrake root, mandrake juice, devil's-plague seeds, sagapen. Plant components are milled in a mixture of balsam oil and mandrake juice, and then mixed with honey.” In this case, as we can see, aromat-

затем смешивают с мёдом». В данном случае, как мы видим, опять ароматные травы и семена предварительно измельчают в масле и лишь потом смешивают с мёдом.

Больные почки Гален рекомендует лечить лепёшками следующего состава: «берут очищенного лесного ореха, очищенного миндаля, очищенных семян садовой киссы, очищенных семян тмина, семян болиголова пятнистого, шафрана, семян огурца, опия, семян белены и семян сельдерея. Всё замешивают на меду, готовят лепёшки и дают пить с тёплой чистой водой». В этом рецепте для формирования лепёшки, основным компонентом которых являются растёртые орехи и семена растений, используют мёд.

Глазная мазь, названная Галеном «простой мазью», состоит из 13 компонентов, в которые входят жжёная медь, опий, шафран, бобровая струя, мирра, оловянные белила и камедь. Всё замешивают на воде и смешивают с яичным белком. Интересно, что в состав мази входит антисептический, обезболивающий, а также противовоспалительный ингредиенты. А для того, чтобы мазь обладала необходимыми физико-химическими свойствами, учёный замешивает её на яичном белке, вероятно, уже тогда зная о его эмульгирующих свойствах.

А вот – две прописи клизм, которые употреблял Гален. Одна из них – это клизма Антония, соответствующая прописям древних. В неё входят «сушёный виноградный сок, йеменские квасцы, негашёная известь, медная окалина, аурипигмент и жжёная папирусная бумага. Всё это замешивают на сиропе из миртовых ягод и приготавливают лепёшки, которые перед применением растворяют либо в вине, либо в дождевой воде». Следующий рецепт клизмы Гален рекомендует для тяжёлых состояний, «когда больной вместе с рвотой извергает кал». «Берут семян белены и белого перца, опия, шафрана, душистого сумбула, слю-

ic herbs and seeds are preliminary milled in oil and only then mixed with honey.

Galen recommends treating sick kidneys with pastilles of the following composition: “shelled hazelnut, shelled almond, shelled seeds of garden kissa, shelled seeds of thyme, caraway, poison parsley seeds, saffron, cucumber seeds, opium, henbane seeds, and celery seeds. All is mixed with honey to form pastilles, and to drink it with warm clear water.” In this recipe honey is used to form pastilles with milled nuts and plant seeds as main components.

Ointment for eyes, called by Galen “a simple ointment”, consists of 13 components, which include burned copper, opium, saffron, castor, myrrh, stannic ceruse, and gum. All this mixed with water and egg white. It is remarkable that the ointment composition has antiseptic, anesthetic, and anti-inflammatory ingredients. And to give an ointment necessary physical and chemical properties, the scientists mix it with egg white, probably with a knowledge about its emulsifying properties.

Here are two prescriptions of clysters which Galen used. One of them is clyster of Anthony, which corresponds to ancient recipes. It includes “dried out grape juice, Yemen alum, calcium oxide, copper ash, orpiment, and burnt papyrus paper. All this is mixed with myrtle berries syrup, and then formed into pastilles, which are dissolved in wine or rainwater before the application.” The next clyster recipe Galen recommend for critical conditions, “when a patient simultaneously vomits and defecates. Henbane seeds, white pepper seeds, opium, saffron, aromatic sambul, ptyalologue are

ногона. Всё измельчают и замешивают на варёном меду». Из прописей видно, что врач предварительно делает заготовки препарата в виде лепёшек, которые окончательно готовит к применению у постели больного. Более того, такие лепёшки можно было оставить родственникам больного для самостоятельного использования. Кстати, имеются сведения, что Гален, первый из врачей по письменному запросу готовил свои лекарства и отправлял их с нарочным в другие города и страны [8].

Следующая пропись представляет собой пластырь из калкадиса (красного купороса), который Гален назвал «Фуники». Этот пластырь помогает «от моровой язвы, заживляет трудно заживаемые раны и язвы, помогает при переломах, ушибах и опухолях. Берут калкадис, старый жир, старое оливковое масло и оксид свинца. Жир расплавляют, калкадис растирают с частью оливкового масла. Отдельно в ступке растирают оксид свинца с остатками оливкового масла и объединяют в ступке все компоненты. Затем, после тщательного смешивания, всё это кладут на чистую сковороду и перемешивают пальмовой веточкой, чтобы вся масса стала однородной». Изучая последовательность действий в приготовлении этого пластыря, видно, что Гален отдельно измельчает калкадис и оксид свинца в частях оливкового масла и лишь после этого окончательно перемешивает все составные части лекарства в расплаве жира на сковороде [Абу Али ибн Сина, т. 5].

И последнее. Л. Менье (1926) утверждает, что в обязанности Галена входило изготовление императорского териака [Менье Л., 1926]. Териак – это лекарственное средство, антидот, в состав которого входят более 60 компонентов из различных фармакологических групп. Его приготовление является длительным, сложным и многоступенчатым процессом. Авиценна утверждает, что «териак имеет пять степеней готовно-

taken. All these are milled and mixed with boiled honey.” As we can see from the recipes, the doctor preliminary prepares medicines in pastilles, which are finally prepared right before the patient’s bed. Moreover, these pastilles could be left for the patient’s relatives for independent use. There are also some data about Galen to be the first doctor to prepare medicines by a written request and to send them with a courier to other cities and countries [8].

Plaster made of kalkadis (red copperas) which Galen called “Funiki” is the next recipe. This plaster helps to treat “plague, heals heavy wounds and ulcers, help in treatment of fractures, injuries, and tumors. Kalkadis, old fat, old olive oil, and lead oxid are taken. Fat is melted, kalkradis is milled with a part of olive oil. Lead oxide is milled separately in mortar with the rest of olive oil, and then all components are mixed in the mortar. Then, after thorough blending, everything is put on the frying pan and mixed with a palm branch until smooth.” Studying the consequence of action to prepare this plaster, we can see that Galen mills kalkadis and lead oxide in parts of olive oil a lot, and only then everything is finally mixed in a melted fat in the frying pan [Abu Ali ibn Sina, vol.5].

And the last. L. Meunier (1926) believes, that Galen’s duties included the preparation of imperial theriac [Meunier L., 1926]. Theriac is a medicine, antidote, which includes more than 60 components from different pharmacological groups. Its preparation is long, difficult, and multi stage process. Avicenna believes that “theriac has five readiness degrees – infancy, adolescence, youth,

сти – младенчество, отрочество, юность, старость и смерть. Он становится ребёнком через 6 месяцев или один год. Затем он начинает расти, улучшая свои свойства, и становится лучшим через 10 лет в жарких странах или через 20 лет – в странах холодных. Через 20 или 40 лет его сила начинает слабеть и через 30 или 60 лет свойства терияка исчезают, и он становится кашкой, лишённой свойств противоядия». Гален пытался и сократить, и увеличить количество компонентов, но в итоге, первая пропись, предложенная Андромачом, осталась лучшим рецептом этого средства. Гален предложил способ определения его качества. Он пишет: «Нужно поймать дикого петуха, ибо он более сух по натуре, чем домашний, и пустить на него ядовитое насекомое, после чего ему дают терияк; если петух останется жив, значит терияк хороший» [Абу Али ибн Сина, т. 5]. В благодарность за качество терияка, изготавливаемого Галеном император Антоний торжественно, при всеобщих рукоплесканиях, пожаловал ему золотую цепь с медалью, на которой была следующая надпись «Антоний – император римлян, – Галену, императору врачей» [9]. Мы считаем, что этот факт является высокой оценкой Галена современниками не только как врача, но и как будущего фармацевта-технолога.

Таким образом, на конкретных примерах показаны знания и опыт Галена в области фармацевтической технологии. Всё это даёт нам основание считать Галена одним из первых технологов, который при назначении тех или иных сложных лекарств учитывал свойства веществ, их дозы и разумные сочетания в смеси, а также лекарственную форму и способы её приготовления.

Библиографический список

1. Левинштейн И.И. История фармации и организация фармацевтического дела. – М.: Медицина, 1939. – 223 с.

anility, and death. It becomes a baby in 6 months or one year. Than it starts growing, improving its properties, and becomes the best in 10 years in warm countries and in 20 years in cold countries. In 20 or 40 years it becomes weaker, and in 30 or 60 years theriac loses its properties, and it becomes a pap, without any antidote effect”. Galen tried to shorten, and to increase a number of components, but in the end, the first recipe offered by Andromache remained the best recipe of this medicine. Galen offered the determination method of its quality determination. He writes: “Wild cock is needed, for he is dryer than domestic cock. Let a venomous insect bit it, and after that it is given with theriac; if the cock survives, theriac is good” [Abu Ali ibn Sina, vol. 5]. As a gratitude for a theriac prepared by Galen, Emperor Anthony decorated him ceremoniously with a gold chain with a medal which read “Anthony, Emperor of Romans – for Galen, Emperor of doctors” [9]. We consider this fact to be a high recognition of Galen by its contemporaries not only as a doctor, but also as a manufacturing chemist.

Thus, using examples we showed the knowledge and experience of Galen in pharmaceutical technology. All this gives us grounds to consider Galen one of the first manufacturing chemists, who took into consideration properties of substances, their doses, and reasonable combinations in blend, as well as dosage form and ways of its manufacturing.

References

1. Levinshtein I.I. History of pharmacy and organization of pharmacy. Moscow: Medicine, 1939. 223 p.

2. Гезер Г. Основы истории медицины: пер. с нем. врач Цукерман/ Под ред. приват-доцента Казанского университета А. Дохмана, с доб. и примеч. редактора. – Казань, 1890. – 488 с.
3. Яцута К.З. Краткий курс фармации и фармакогнозии. – 3-е изд. испр. и доп. провизором Л.В. Соколовым. – СПб., 1907. – С. 17.
4. Мейер-Штейнег Т., Зудгоф К. История медицины: пер. со второго нем. изд. // Под ред. д-ра В.А. Любарского и д-ра Гершуни. М.: Гос. изд-во, 1925. 463 с.
5. Большая медицинская энциклопедия. – третье изд. // Под ред. Б.В. Петрова. – М.: «Советская энциклопедия», 1976. – Т.4. – С. 552–553.
6. Муравьев И.А. Технология лекарств. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1971. – 752 с.
7. Ковнер С. Очерки истории медицины. Вып. Третий: От Платона до Галена включительно. – 1888. – 436 с.
8. Абу Али Ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки. – Второе изд.: в 5 кн. – Ташкент: «ФАН» Узбекской ССР, 1981.
9. Менье Л. История медицины: пер. с фр. д-ра И.А. Оксёнова. – М.-Л., 1926. – С. 54–63.
2. Gezer G. Principals of Medicine History. Translation from German, Zukerman under edition of private-associate professor of Kazan University A. Dochman, with editor's notes. Kazan, 1890, 488 p.
3. Yatsuta K.Z. Brief course of pharmacy and pharmacology. 3rd revised and enlarged by L.V. Sokolov edition, Saint Petersburg, 1907. P. 17.
4. Meyer-Steineg T., Sudhoff K. History of Medicine. Translation of the second German edition under direction of doctor V.A. Lyubarskiy and doctor Gershuni. Moscow, State Publishing House, 1925. 463 p.
5. Big Medicinal Encyclopedia. Third Edition, vol.4, under edition of B.V. Petrov, Soviet Enciclopedia. Moscow, 1976. P. 552–553.
6. Muravyov I.A. Technology of Drugs, 2nd revised and enlarged edition. Moscow: Medicine, 1971. 752 p.
7. Kovner S. Essays about Medicine History. 3rd issue. From Plato to Galen, 1888. 436 p.
8. Abu Ali Ibn Sina (Avicenna). The Canon of Medicine. Second Edition. In 5 volumes. Tashkent, FAN of Uzbek SSR, 1981.
9. Meunier L. History of Medicine, translation from French by I.A. Oksyonov. Moscow – Leningrad, 1926. P. 54–63.

* * *

Гузов Константин Сергеевич – доктор фармацевтических наук, ведущий специалист отдела обеспечения качества ЗАО «Ретиноиды». E-mail: guzev3@yandex.ru

* * *

Guzev Konstatntin Sergeevich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, leading specialist of the quality assurance division at Retinoidy ltd, designated person.. E-mail: guzev3@yandex.ru

**О РЕЗУЛЬТАТАХ 5-Й МЕЖДУНАРОДНОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО УРОВНЯ-2016:
РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ЭТИКИ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ
И ПОДГОТОВКИ ПУБЛИКАЦИЙ», 17-20 МАЯ, 2016 Г., РАНХИГС, Г. МОСКВА**

Уважаемые коллеги!

Поздравляем всех участников 5-й Международной научно-практической конференции «Научное издание международного уровня...» и Общего собрания АНРИ, которые прошли с 17 по 20 мая в РАНХиГС (г. Москва), с завершением этих мероприятий!

Мероприятия были очень насыщенными, и темы, обсуждавшиеся на них, актуальными и получившими большой интерес и резонанс как в редакционно-издательском и научном сообществе, так и в государственных структурах.

Благодаря участию в конференции иностранных специалистов обозначились планы совместных проектов: по публикационной этике совместно с Джеффри Биллом; по участию российских специалистов в отборе качественных российских журналов для самой авторитетной платформы открытого доступа – DOAJ (Ambassador Project, предложение главного редактора DOAJ Тома Олийхука); по расширению взаимодействия с системой открытого доступа публикаций и других материалов по экономике (RePEc, по результатам обсуждения с создателем этого ресурса Томом Крихелем) и т.д. Обсуждались направления дальнейшего развития взаимодействия с базами данных Scopus и Web of Science (включая RSCI на платформе WoS, вопросам создания и развития которой была посвящена отдельная сессия). Была организована встреча руководителей и экспертов Scopus с экспертами Российского экспертного совета (РЭС), участвующими в оценке и отборе журналов в этот индекс цитирования, на которой обсуждался первый опыт совместной работы и пути ее развития.

Участники конференции получили большой объем полезной информации от выступавших зарубежных и российских редакторов. Карим Мурджи (Открытый университет Великобритании, редактор журнала «Sociology» и рецензент еще 30 журналов Издательства Sage) и Карен Холланд (главный редактор журнала Издательства Elsevier и эксперт CSAB Scopus) поделились с участниками своими знаниями и опытом и дали ценные рекомендации по организации процессов редактирования и рецензирования при подготовке журналов. Перед участниками выступали российские редакторы, издатели и эксперты, поделились своим опытом и мнением на дальнейшее развитие редакционно-издательской сферы в стране. Значительная часть докладов была представлена исполнителями проекта по господдержке журналов. Большое внимание было уделено вопросам использования наукометрии при оценке публикаций, а также проблемам развития в стране ресурсов открытого доступа.

Большим успехом пользовалась Выставка российских и белорусских журналов, в результате которой всем участникам были выданы Сертификаты участника (Certificate of Attendance), и части журналов – Сертификаты качества. Сертификаты были выданы как журналам, уже вошедшим в Scopus, так и журналам, которым еще предстоит пройти этот путь. Последним были выданы сертификаты с рекомендацией подать заявку в Scopus, однако, с оговоркой перед подачей еще раз проверить качество журнала и сайта на полное соответствие критериям Scopus.

Достаточно эффективно поработали участники Общего собрания АНРИ. Был заслушан доклад президента АНРИ О.В. Кирилловой, зачитаны, получили обсуждение поправки в Устав АНРИ и принята новая редакция Устава. Были избран на новый срок Совет АНРИ, а также утвержден состав Наблюдательного совета, в который вошли руководители департаментов Министерства образования и науки РФ, а также представители ФАНО, РНФ, РФФИ и РГНФ.

Президент АНРИ Кириллова О.В.



Ассоциация научных редакторов и издателей, Россия
Российский экспертный совет по оценке и продвижению российских
научных журналов в международные информационные системы (РЭС) /
Russian Content Selection Advisory Board (RCSAB)

СЕРТИФИКАТ КАЧЕСТВА

ВЫДАН НАУЧНОМУ ПЕРИОДИЧЕСКОМУ ИЗДАНИЮ

*Фармация
и Фармакология*

в подтверждение соответствия международным стандартам и критериям
информационной системы Scopus. Оценка журнала проведена эксперта-
ми Russian CSAB в период работы Выставки научных журналов участни-
ков 5-ой Международной научно-практической конференции "Научное
издание международного уровня - 2016: решение проблем издательской
этики, рецензирования и подготовки публикаций"
(17-20 мая 2016 г., РАНХиГС, г. Москва)

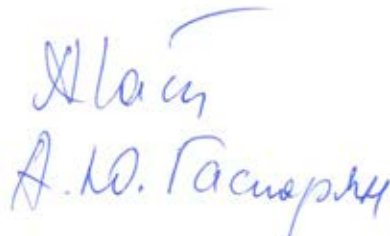
Сертификат является рекомендацией к подаче заявки
в базу данных Scopus

🕒 17-20 мая 2016 г

📍 РАНХиГС
Россия, г. Москва


Ольга В. Кириллова
Председатель РЭС / Russian CSAB,
президент АНРИ




А.Ю. Гаспаров
Член РЭС / Russian CSAB



Scopus



Elsevier, The Netherlands
Scopus Content Selection Advisory Board (CSAB)
Association of Science Editors and Publishers, Russia
Russian Content Selection Advisory Board (RCSAB)

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

GIVEN OUT TO SCIENTIFIC PERIODICAL

Фармация и фармакология

to confirm the attendance and presentation to the joint Scopus CSAB
and Russian RCAB meeting.

At this meeting, compliance with international standards and selection criteria
of the Scopus database, were discussed by experts of Scopus CSAB and
Russian RCAB. This meeting took place during the 5th International Scientific
and Practical Conference «World-Class Scientific Publication - 2016:
Publishing Ethics, Peer-Review and Content Preparation»
(May 17, 2016 – May 20, 2016)

🕒 May 17-20, 2016

📍 RANEP
Moscow, Russia

K. Holland

Karen Holland
Scopus CSAB Subject Chair



O. Kirillova

Olga V. Kirillova
Russian CSAB Chair, president ASEP

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ «ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ»

Рецензируемый научный журнал «Фармация и фармакология» предназначен для научных и образовательных фармацевтических и медицинских учреждений, фармацевтических предприятий, исследовательских организаций. На страницах журнала публикуются результаты теоретических и экспериментальных исследований по всем направлениям фармации. Научная концепция издания предполагает публикацию современных национальных и международных достижений в области исследования лекарственного растительного сырья, природных и синтетических биологически активных субстанций, фармацевтического и токсикологического анализа, технологии и стандартизации лекарственных форм, в том числе биотехнологических объектов, безопасности, стабильности и чистоты лекарственных препаратов, биологической доступности, механизмов действия, доклинических и клинических испытаний, организационно-экономической, производственной и образовательной деятельности в сфере фармации. Освещаются достижения научных школ, лекции, обзоры, рецензии и дискуссии, история становления и развития различных отраслей фармации и фармакологии.

Журнал «Фармация и фармакология» входит в Российскую систему цитирования, в открытые репозитории научной информации: Ulrich's Periodicals Directory, eLibrary, РГБ, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, научная электронная библиотека «Киберленинка», Всероссийский институт научной и технической информации РАН (ВИНИТИ), научное информационное пространство Соционет.

Редакцией предоставляется DOI – цифровой идентификатор.

Главный редактор – Петров Владимир Иванович, ректор Волгоградского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Общественного совета при губернаторе Волгоградской области, председатель Совета ректоров вузов Волгоградской области, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, Почетный гражданин города-героя Волгограда, член Оксфордского Клуба ректоров Европы (The Club of the Rectors of Europe, CRE).

Статьи публикуются по следующим рубрикам: обзоры, лекции; фармакогнозия, ботаника; фармацевтическая технология и биотехнология; фармацевтическая и токсикологическая химия; фармакология и клиническая фармакология; информационные технологии в фармации; организация и экономика фармацевтического дела; экономика и менеджмент медицины; фармацевтическое образование; краткие сообщения; дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии.

С ПРАВИЛАМИ ДЛЯ АВТОРОВ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО РЕЦЕНЗИРУЕМОГО ЖУРНАЛА «ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ» МОЖЕТЕ ОЗНАКОМИТЬСЯ НА САЙТЕ:

<http://www.pharmpharm.ru/jour/>

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВАС ВОПРОСАМ ОБРАЩАТЬСЯ В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА ПО КОНТАКТАМ:

КОРЯНОВА Ксения Николаевна

к. фарм.н., ответственный секретарь

E-mail: pharmjournal@mail.ru, journal@pharmpharm.ru

Тел: +7 (8793) 32-44-74

357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11,

*Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России*

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNAL
«PHARMACY & PHARMACOLOGY»

«Pharmacy & Pharmacology» («Farmatsiya i farmakologiya») peer-reviewed scientific Journal is meant for scientific and educational pharmaceutical and medical establishments, pharmaceutical enterprises, research organizations. The Journal publishes the results of theoretical and experimental studies in all pharmacy branches. Scientific concept of the Journal expects the publication of contemporary national and international achievements in the investigation of plant raw materials, natural and synthetic biologically active substances, pharmaceutical and toxicological analysis, technologies and standardization of dosage forms, including biotechnological objects, safety, stability, and purity of medicinal drugs, biological availability, action mechanisms, pre-clinical and clinical runs, organizational and economical, manufactory and educational activity in pharmacy. The Journal also covers the achievements of schools of thoughts, lectures, reviews, referee reports, discussions, history of establishment and development of different branches of pharmacy and pharmacology.

The journal «Pharmacy & Pharmacology» is included in the Russian citation database, in accessible repositories of scientific information: Ulrich's Periodicals Directory, European Library, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, scientific electronic library «Cyberleninka».

The editors provide DOI – Digital Object Identifier.

Editor-in-Chief – Petrov Vladimir Ivanovich, Head of State Educational Government-Financed Institution of Higher Professional Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Clinical Pharmacology FCME, Clinical Allergology FCME courses at Volgograd State Medical University, Chief Specialist – Clinic Pharmacologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of gubernatorial Community Council of Volgograd oblast, Chairman of Heads Council of the Higher Educational Institution of Volgograd oblast, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Ph.D. in Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Honored Citizen of Volgograd hero-city, Member of the Club of the Rectors of Europe.

Articles published under the following headings: reviews, lectures; pharmacognosy, botany; pharmaceutical technology and biotechnology; pharmaceutical and toxicological chemistry; pharmacology and clinical pharmacology; information technologies in pharmacy; organisation and economy of pharmacy; economy and management of medicine; pharmaceutical education; brief reports; discussions, referee reports, anniversaries, schools of thought, history of pharmacy and pharmacology.

AUTHOR GUIDELINES OF PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNAL
«PHARMACY & PHARMACOLOGY» ON WEBSITE:

<http://www.pharmpharm.ru/jour/>

IF YOU HAVE ANY QUESTIONS PLEASE CONTACT THE EDITORIAL BOARD:

KORYANOVA Kseniya Nikolaevna
PhD in Pharmacy, executive editor

E-mail: pharmjournal@mail.ru, journal@pharmpharm.ru
Phone number: +7 (8793) 32-44-74

357532, Pyatigorsk, Kalinina, 11,
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University